

Эффект использования симвастатина при лечении ишемической болезни сердца у пациентов старческого возраста

А.Л. Пирогов, С.П. Сеницын¹, В.К. Руфанова, Е.М. Ермак, Е.В. Давыдова¹

Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, ¹Челябинская государственная медицинская академия. Челябинск, Россия

The effect of use simvastatin at treatment of ischemic heart disease patients of senile age

A.L. Pirogov, S.P. Sinitsyn ¹, V.K. Rufanova, E.M. Ermak, E.V. Davydova¹

Chelyabinsk regional clinical therapeutic hospital for veterans of wars, ¹the Chelyabinsk state medical academy

Цель. Изучить влияние симвастатина на клинику, лабораторные и инструментальные данные, отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) старческого возраста (≥ 75 лет) с клиникой хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В исследование были включены 60 мужчин и женщин в возрасте 75-85 лет, страдающих ИБС с проявлением ХСН, разделенных на 2 равные группы методом случайных чисел. Больные контрольной группы получали стандартное лечение ИБС и ХСН, а больным группы исследования дополнительно к стандартной терапии назначали симвастатин в дозе 20 мг/сут. Период наблюдения – 12 месяцев.

Результаты. По окончании периода наблюдения произошло достоверное расхождение кривых дожития в наблюдаемых группах в пользу пациентов, принимавших симвастатин; отмечено достоверное улучшение функции сосудистого эндотелия, уменьшение ФК в группе вмешательства. Клинические результаты подтверждены снижением содержания С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α . Достоверный рост уровня NO плазмы в группе применения симвастатина не наблюдался, и этот факт в данном исследовании связывают с дополнительным приемом или отменой пролонгированных нитратов в процессе лечения.

Заключение. Подтверждено положительное влияние симвастатина на клинику и прогноз заболевания у пациентов старческого возраста, страдающих ИБС. Значимый рост побочных эффектов, ограничивающих применение симвастатина в дозе 20 мг/сут. у больных данной возрастной группы, не отмечен. Исследование будет продолжено.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, старческий возраст, симвастатин.

Aim. To study influence of simvastatin application on clinic, the laboratory and tool data, and as the remote forecast at patients with ischemic heart disease of senile age (75 years and are more senior) with clinic of chronic heart failure.

Material and methods. 60 men were included in research and women in the age of from 75 till 85 years, hearts suffering by ischemic illness with display of intimate insufficiency and divided on 2 equal groups a method of random numbers. Ill control group received standard therapy concerning ischemic heart disease and chronic heart failure, and ill groups of research, in addition to standard therapy, received simvastatin in a doze 20 mg / days. The period of supervision - 12 months.

Results. On the termination of the period of supervision there was an authentic divergence of curves survivals in observably groups for the benefit of the patients accepting simvastatin; authentic improvement of function vascular endothelium, reduction of a class of a stenocardia in group of intervention is marked. Clinical results are confirmed with decrease of level CRP, TNF α . Authentic growth of level NO of plasma in group of simvastatin application was not observed, and this fact in the given research contacts additional reception or a cancellation of pro-

longed nitrates patients during treatment.

Conclusion. By results of the executed research positive influence simvastatin on clinic and the forecast of outcome of disease at patients of the senile age, suffering is confirmed with ischemic illness of heart. Significant growth of the by-effects limiting application simvastatin in a daily doze of 20 mg at patients to the given age group, is not marked. Research will be continued.

Key words: senile age, ischemic heart disease, simvastatin

Введение

Неуклонный рост продолжительности жизни населения планеты сопровождается всеобщим постарением человеческой популяции. В общей массе населения значительно увеличивается доля людей пожилого и старческого возрастов, обремененных всем комплексом возрастных болезней, одной из причин которых являются процессы, связанные с атеросклерозом сосудов. Необходимость заботы государства и родственников о людях, у которых развились тяжелые осложнения болезней сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета (СД) в виде коронарной, церебральной недостаточности или полиорганной сосудистой недостаточности — это проблема, которая стремительно надвигается на общество. Сохранение функциональной активности стареющего поколения, ведущее к сокращению нагрузки на органы социального обеспечения, снижению компенсационных выплат по группе инвалидности при наступлении осложнений заболевания, уменьшению необходимости госпитализаций больных в стационар — важные задачи здравоохранения и общества в целом.

В последние годы в практике врача-интерниста препараты группы статинов занимают одну из ведущих позиций. Открытие «плейотропных» эффектов этой группы препаратов, не всегда коррелирующих с выраженностью их гипополипидемического эффекта [1], разность проявления плейотропного эффекта в зависимости от группы препарата [2], нечастое использование статинов у лиц старшей возрастной группы [3], по-видимому значимое нарушение функции сосудистого эндотелия и не-большой объем клинических исследований у лиц старческого возраста [4], известная относительная безопасность применения симва-статина в дозе 20–40 мг/сут. в течение длительного времени у лиц более молодого возраста [5] — все это послужило причиной изучения воздействия наиболее известного препарата из группы статинов — симва-статина, на лиц старшего возраста, страдающих ишемической болезнью

сердца (ИБС) и возможности коррекции дисфункции сосудистого эндотелия у больных этой группы.

Почему исследуют воздействие препаратов именно группы статинов у людей > 75 лет? Ответить на этот вопрос можно, если учесть, что:

- практически 100% пациентов этого возраста страдает той или иной формой ИБС;

- препараты группы статинов скорее всего обладают плейотропным класс-эффектом с вмешательством в систему воспаления [6], гемостаза [7,8], функцию сосудистого эндотелия [9];

- при применении статинов отмечен эффект потенцирования микроциркуляции, что в конечном итоге должно привести к уменьшению ишемии органов и тканей [10];

- в мировой литературе отмечено уменьшение случаев перелома шейки бедра у пациентов старческого возраста, принимавших симва-статин [11]. Не подтверждены данные о возможной стимуляции статинами деменции [12];

- достоверно отмечается снижение общей смертности среди пациентов, принимавших симва-статин [13].

Материал и методы

В исследовании участвовали 60 больных в возрасте ≥ 75 лет (75–85 лет; средний возраст — 80,4), с установленным диагнозом хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2А — Б стадий, II–III функциональных классов (ФК) в соответствии с классификацией, принятой на III Национальном конгрессе кардиологов в России 2002; ФК стенокардии напряжения определяли по классификации Канадской ассоциации кардиологов 1976. Причины развития ХСН у наблюдаемых пациентов — ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Существенная разница по половому составу, возрасту, тяжести клинического состояния больных, применяемым методам лечения между группами отсутствовала. От всех больных получено письменное согласие на участие в исследовании. Из исследования исключены пациенты с онкопатологией в анамнезе до 5 лет, деменцией, декомпенсированными сопутствующими заболеваниями (> 2 степени), острыми сосудистыми событиями в период до 3 месяцев от начала исследования, низкой массой тела (МТ), индекс МТ (ИМТ $> 19 \text{ кг/м}^2$), изначальным уровнем общего холестерина (ОХС) $< 4,0 \text{ ммоль/л}$ или отказом от участия в исследовании в период его проведения.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных

Группа	Пол		Средний возраст (годы)	ИМТ кг/м ²	Стадия ХСН		ФК ХСН		Сопутствующая патология			
	м	ж			2а	2б	II	III	АГ	МА	СД	ХОБЛ
статины	23	7	80	28,9	25	5	8	22	26	12	3	10
контроль	22	8	80,8	26,6	22	8	9	21	26	15	3	12

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Клиническое, лабораторное и инструментальное обследования проводили всем больным перед началом и через 3, 12 месяцев. Больные были разделены на 2 равные группы методом случайных чисел с единственной оговоркой (в группу приема статинов не включали пациентов с уровнем ОХС < 4,0 ммоль/л из этических соображений в связи с возможным ухудшением течения основного заболевания). В I группе больных, помимо лечения препаратами по поводу ИБС с ХСН: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), селективные β-адреноблокаторы (β-АБ), мочегонные тиазидового ряда, антагонисты альдостерона, пролонгированные нитраты – при необходимости, назначали симвастатин в дозе 20 мг/сут. Из препаратов группы симвастатина были использованы лекарственные формы, разрешенные к применению на территории Российской Федерации («Зокор», фирма «MSD»; «Вазилип», фирма «KRKA»; «Симвагексал», фирма «HEXAL»; «Симвакард», фирма «ZENTIVA»). Препараты одной фирмы не использовались по этическим соображениям и в связи с обеспечением больных лекарственным средством по льготным рецептам через аптечную сеть города, исключающую достоверный прием медикаментов какой либо одной из представленных фирм. Вторая группа больных получала терапию, рекомендованную для лечения больных ИБС с ХСН. Конечными точками (КТ) исследования считали естественный исход заболевания или развитие любого острого сосудистого события. Уровень оксида азота (NO) плазмы оценивали методом определения уровня нитратов и нитритов [15]. Помимо изучения общепринятых при стационарном обследовании лабораторных показателей контролировались: динамика липидного спектра (ЛС), уровни фактора некроза опухоли α (TNFα), аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ), содержание общей креатинфосфокиназы (КФК), С-реактивного белка (СРБ) количественными методами. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали на ультразвуковом аппарате «Logic 7» (компания Джеренел Электрикс, США). Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования. Диаметр (D) плечевой артерии (ПА) измеряли в фазу диастолы в В-режиме; в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и после пробы с реактивной гиперемией – эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД). Расширение D ПА через 60 с на фоне реактивной гиперемии на ≥ 10% считали

нормальной реакцией. Меньшая степень дилатации или вазоконстрикция оценивались как патологическая реакция.

При первоначальном и повторных исследованиях всех больных госпитализировали. Врачи-исследователи не менялись при выполнении обследований и не были информированы о принадлежности больного к той или иной группе. Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1.

Существенной разницы между группами по представленным признакам нет. Половые различия у пациентов данной возрастной группы практически не имеют значения. Больные с ХСН и постоянной формой мерцательной аритмии (МА) в данной возрастной группе, возможно, имеют более благоприятный прогноз исхода заболевания [16]. Таких больных в группе контроля было больше, но разница между группами недостоверна. Частота применения препаратов, используемых при лечении больных разных групп, представлена в таблице 2.

Исходя из полученных результатов было отмечено следующее: в группе контроля чаще применяли сердечные гликозиды (СГ) и реже нитраты, что соответствует профилю больных в группах. В целом же существенной разницы между группами в проводимом лечении не было, и первоначально начатая терапия существенно не изменялась в течение периода наблюдения.

Состояние липидного обмена в группах вмешательства и контроля представлено в таблице 3.

В целом, больные, получавшие дополнительно к лечению статины, имели более высокий ФК стенокардии и более неблагоприятный для развития острых сосудистых осложнений ЛС.

Результаты

При оценке частоты развития КТ у больных в наблюдаемых группах получены результаты, представленные на рисунке 1.

Произошло достоверное расхождение кривых развития КТ практически с первого месяца наблюдения за больными (p=0,006). Пациенты с ХСН, получавшие дополнительно к базовой терапии симвастатин в дозе 20 мг/сут., имели лучший прогноз в отношении развития таких

Таблица 2

Частота применения препаратов для лечения больных разных групп

	β-АБ	ИАПФ	СГ	верошпирон	мочегонные	аспирин	нитраты
контроль	17	24	14	20	26	22	17
статины	18	22	7	16	27	24	22

Примечание: β-АБ (бисопролол в суточной дозе 5 мг/сут.), ИАПФ (эналаприл в дозе 5-20 мг/сут.), СГ (сердечные гликозиды – дигоксин в дозе 0,125-0,25 мг/сут.), блокаторы альдостерона (верошпирон в суточной дозе 25 мг/сут.), мочегонные (гипотиазид в дозе 12,5-25 мг/сут.), ацетилсалициловая кислота (аспирин в дозе 125 мг/сут.), нитраты (изосорбида моно- и динитраты в дозе 20-40 мг/сут.).

Таблица 3

Липидный обмен в группах лечения и контроля

	ОХС	ЛНП	ЛОНП	ЛВП	ТГ	КА
статины	5,94	3,99	0,72	1,07	1,62	4,19
контроль	4,92	3,34	0,32	1,27	0,7	2,9

Примечание: ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ТГ – триглицериды.

КТ, как летальный исход и острый артериальный или венозный тромбоз. В группе контроля 6 больных умерли и у 6 пациентов развились сосудистые осложнения. Причины летальных исходов следующие: тромбоз мезантериальных сосудов – 2 случая, разрыв брюшного отдела аорты – 1, острый коронарный синдром (ОКС) – 1, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 1, тромбоэмболия ветвей легочной артерии – 1 случай. Среди остальных исходов зарегистрированы: 3 случая развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), 2 – ОНМК ишемического генеза, 1 случай госпитализации с клиникой прогрессирующей стенокардии. В группе больных, дополнительно лечившихся симвастатином, зарегистрированы 3 смерти (2 больных умерли внезапно, и бригадой скорой медицинской помощи выставлен диагноз ОКС, а у 1 больного развилась тромбоэмболия ветвей легочной артерии); у 2 пациентов с острым сосудистым событием выставлены диагнозы ОИМ и прогрессирующей стенокардии. Все диагнозы подтверждены данными патологоанатомического исследования или результатами обследования больных в медицинских учреждениях, работниками бригад скорой медицинской помощи. Практически все КТ заболевания обусловлены сосудистой патологией, нарушениями в свертывающей системе и, возможно, электрической нестабильностью миокарда. Сравнивая 2 группы больных с ХСН, близкие по возрасту, полу, клиническому состоянию и отличающиеся лишь по наличию, либо отсут-

ствию в лечении препаратов группы симвастатина в дозе 20 мг/сут., уже через 1 год наблюдения получено достоверное расхождение в исходах болезни в пользу группы пациентов, принимавших симвастатин. Частичным подтверждением эффекта симвастатина в данном клиническом исследовании получено при анализе уровня СРБ в исследуемой и контрольной группах (рисунок 2).

Изначально содержание СРБ в группе исследования значительно превышало этот показатель в группе контроля (случаи с СРБ ≥ 10 мг/л не учитывались).

Снижение концентрации СРБ отмечено уже через 3 месяца от начала приема симвастатина и сохранялось примерно на одном и том же уровне в течение всего периода наблюдения за больными. Уровень достоверности высокий ($p^*=0,000...$, $p^{**}=0,009$). В контрольной группе подобный эффект отсутствовал.

Обследуемые пациенты в своем большинстве страдали от приступов стенокардии, ограничивающих их повседневный образ жизни и заставляющих дополнительно использовать коронаролитики из класса нитратов. Изначально, средний ФК стенокардии у больных, принимавших статины, значительно превосходил этот показатель у больных в группе контроля. Применение симвастатина в указанной выше дозировке позволило изменить качество жизни больных. Динамика ФК стенокардии у пациентов в исследуемых группах представлена на рисунке 3.

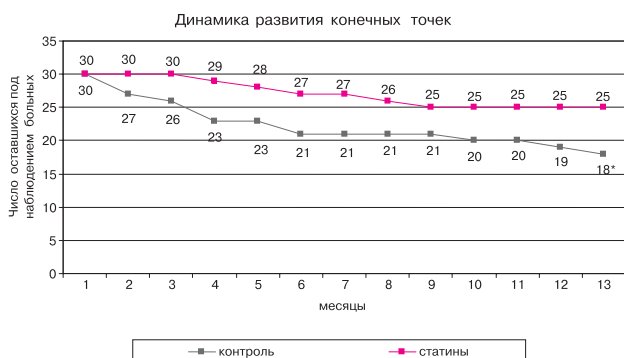


Рис. 1 Динамика развития КТ.

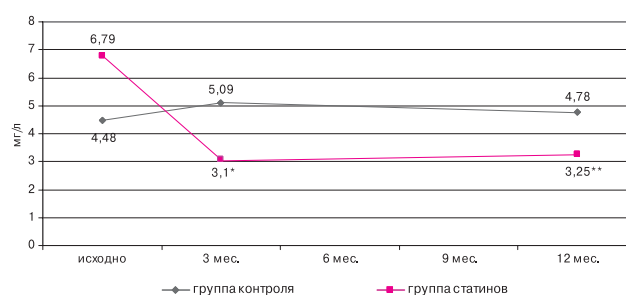


Рис. 2 Динамика уровня СРБ.

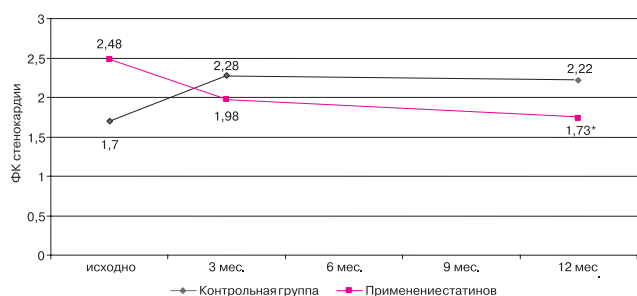


Рис. 3 Динамика ФК стенокардии в зависимости от применения симвастатина.

В группе контроля произошло увеличение ФК стенокардии в среднем с 1,7 до 2,22 ($p=0,74$), а в группе симвастатина отмечено достоверное снижение ФК стенокардии в среднем с 2,48 до 1,73* ($p=0,015$). Клинически, уже при первом контроле, большинство больных отметило улучшение физической работоспособности, уменьшение потребности в нитратах. Подобная тенденция сохранилась на всем протяжении наблюдения в группе симвастатина и отсутствовала в группе контроля. Отмечается увеличение ФК стенокардии в группе контроля к концу года, но рост недостоверен и связывается с прогрессированием основного заболевания у пациентов данной возрастной категории.

Улучшение клинического состояния, течения заболевания и выживаемости больных, получавших дополнительно к стандартной терапии симвастатин в дозе 20 мг/сут., получило подтверждение методами инструментальной и лабораторной диагностики.

Несмотря на применение относительно не высокой дозы симвастатина, удалось достичь значимой положительной динамики показателей ЛС плазмы (таблица 4).

В результате применения симвастатина произошло значимое достоверное снижение уровня ОХС и его атерогенных фракций, отме-

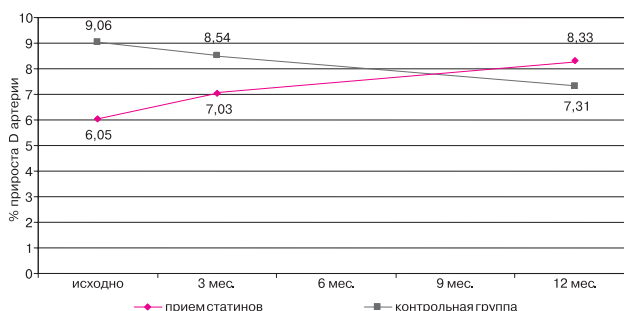


Рис. 4 Влияние применения симвастатина на ЭЗВД.

чен первоначальный рост, но в последующем — снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Несмотря на отсутствие прогрессивного и устойчивого повышения концентрации ЛВП и стойкого снижения коэффициента атерогенности (КА) расхождение кривых дожития наблюдалось в течение всего года, что может косвенно свидетельствовать о вмешательстве нелипидных механизмов воздействия препарата. Умеренный рост всех показателей (кроме ЛВП) в группе применения симвастатина к концу года можно объяснить как малочисленной наблюдаемой в настоящий момент группой больных и вмешательством сезонности потребляемой в рационе пищи, так и возможностью некоторого увеличения с течением времени всасывания ХС в кишечнике [13], тем более, что в старческом возрасте значительно увеличивается склонность к запорам. Некоторое подтверждение о вероятно главном нелипид-снижающем влиянии симвастатина на исход заболевания и вазопротективном воздействии препарата отразилось в динамике уровня общего NO плазмы и ЭЗВД ПА (рисунок 4).

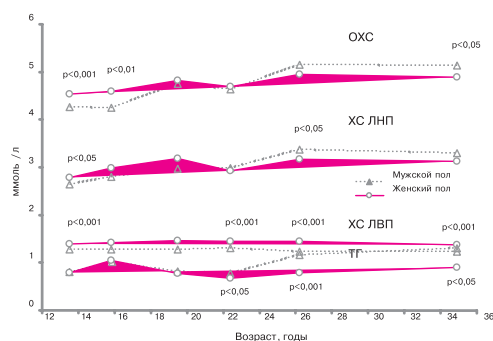
Перед началом исследования существовали сомнения о возможности симвастатина в небольших дозах влиять на функцию сосудистого эндотелия у лиц старческого возраста.

Таблица 4

Динамика ЛС в зависимости от применения симвастатина

	без лечения			применение симvastатина			
	до	3 мес.	1 год	до	3 мес.	1 год	
ОХС	4,81	4,79	4,84	ОХС	5,94	4,55*	4,77*
ЛНП	3,03	3,11	3,13	ЛНП	3,99	2,66*	2,94*
ЛОНП	0,52	0,5	0,55	ЛОНП	0,72	0,58*	0,66
ЛВП	1,21	1,17	1,18	ЛВП	1,16	1,32	1,16
ТГ	1,16	1,11	1,23	ТГ	1,62	1,29*	1,51
КА	3.08	3.24	3.34	КА	4.19	2.62*	3.55*

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ТГ — триглицериды; * $p<0,05$.

Рис. 5 Динамика $\text{TNF}\alpha$ (пкг/мл) у больных с ХСН.

Такие люди, как правило, имели очень длительный анамнез ИБС, атеросклеротического поражения магистральных и периферических артерий, не редко в сочетании с СД. И, тем не менее, в исследовании получен значимый рост ЭЗВД ПА у пациентов, принимающих симvastатин, на фоне прогрессивного снижения этой функции у больных контрольной группы. Значимый прирост отмечался с первых 3 месяцев приема препарата и совпадал с клиническим уменьшением ФК стенокардии и числа сосудистых исходов у наблюдаемой группы больных. Подтверждением данного инструментального исследования явилось уменьшение уровня $\text{TNF}\alpha$ у этой же группы больных (рисунок 5).

Концентрация $\text{TNF}\alpha$ в группе больных, лечившихся симvastатином, снизилась практически до уровня, существенно не изменившегося к концу года наблюдения, уже в первые 3 месяца приема препарата, тогда как в группе контроля отмечено прогрессивное повышение этого показателя в течение всего периода наблюдения. Косвенным подтверждением улучшения функции сосудистого эндотелия также явилось изменение содержания общего NO плазмы. В контрольной группе отмечено снижение общего NO плазмы, тогда как в группе вмешательства, несмотря на уменьшение числа пациентов, постоянно пользующихся пролонгированными нитратами, отмечен умеренный рост этого показателя (рисунок 6).

Рост содержания NO плазмы в группе пациентов, принимавших статины, и падение уровня этого показателя у больных контрольной группы в настоящем исследовании недостоверны и объясняются уменьшением назначения пролонгированных нитратов в первой группе больных и увеличением применения у больных контрольной группы в соответствии с динамикой ФК стенокардии.

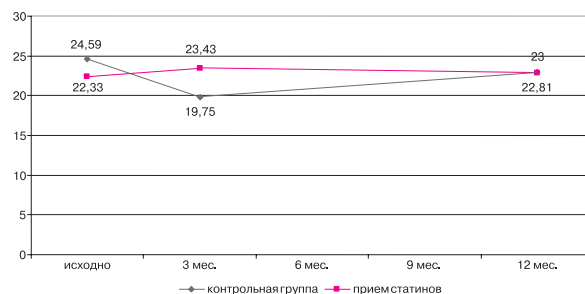


Рис. 6 Уровень общего NO (мкмоль/л) плазмы.

Рассматривая клинический аспект переносимости больными препаратов этой группы, следует отметить, что при применении вышеуказанной дозы симvastатина 3 пациента отметили дискомфорт в гастродуоденальной области, который исчез практически через 2-3 дня после отмены лекарства; 2 больных пожаловались на усиление общей слабости, головную боль и отказались от дальнейшего приема препарата (без повышения уровня общей КФК); у 1 пациентки с сопутствующим диагнозом бронхиальной астмы усилились эпизоды удушья, и препарат был отменен. На этом фоне практически ни у одного из пациентов не был зарегистрирован рост АСТ, АЛТ. Лишь в одном случае отмечено превышение верхнего показателя общей КФК в 2,5 раза от верхней границы нормы без клиники миопатии и при клиническом улучшении состояния больной. В связи с преклонным возрастом пациентки и возможным малосимптомным проявлением осложнений статины были отменены из деонтологических соображений; через 1 неделю отмечена нормализация общей КФК. Следует отметить, что у части пациентов даже через 12 месяцев наблюдения отмечалась высокая приверженность лечению статинами, что вполне объяснимо и напрямую связано с улучшением клинического состояния больных.

Обсуждение

При сравнительном анализе эффекта назначения симvastатина в дозе 20 мг/сут. на протяжении 12 месяцев получен устойчивый положительный результат в виде снижения острых сосудистых событий. Учитывая преклонный возраст обследуемых пациентов, значительный уровень атеросклеротического поражения сосудов и быстрый клинический эффект, сохраняющийся в течение всего перио-

да наблюдения, еще раз косвенно подтверждается многогранность влияния статинов (в данном случае — симвастатина) на возможность развития острого сосудистого события [17]. Несмотря на некоторый рост уровней ОХС, ЛНП, ЛОНП, ТГ и снижение ЛВП к концу года по сравнению с результатами 3-месячного контроля, отмечено продолжение снижения содержания TNF α и улучшение ЭЗВД, что косвенно указывает на оптимизацию функции сосудистого эндотелия даже при некотором ухудшении ЛС. Клиническое состояние пациентов, исходя из ФК, через 12 месяцев по сравнению с первой точкой контроля не ухудшилось; предположить уменьшение размеров сформированных атеросклеротических бляшек через 3 месяца от начала приема сравнительно небольшой дозы препарата — маловероятно. Вместе с тем, снижение концентрации TNF α в этом исследовании может отражать уменьшение проявлений СН у наблюдаемой группы больных. Данные обстоятельства и полученные результаты предполагают провести более расширенное обследование пациентов и сравнить уже имеющиеся

данные с вновь полученными результатами на большей группе больных.

Заключение

Представленные результаты свидетельствуют не только о безопасности, но и вероятной необходимости применения препаратов группы симвастатина в дозе 20 мг/сут. при лечении пациентов с ИБС старческого возраста. Подтверждением тому явилось достоверное снижение ФК стенокардии, частоты развития острых сосудистых событий и летальности в группе, где использовался симвастатин. Наблюдаемые в процессе лечения побочные эффекты проявлялись в первые дни назначения препарата и исчезали после его отмены. Конечно, у лиц старческого возраста количество побочных эффектов лекарственного средства выше, чем у более молодых пациентов, но достигнутый эффект превзошел ожидания. Значимые побочные эффекты при применении симвастатина (20 мг/сут.), препятствующие дальнейшему продолжению исследования, при предварительной оценке результатов, не обнаружены. Исследование продолжается.

Литература

1. Koh KK, Son JW, Ahn JY, et al. Non-lipid effects of statin on hypercholesterolemic patients established to have coronary artery disease who remained hypercholesterolemic while eating a step-II diet. *Coron Artery Dis* 2001; 12(4): 305-11.
2. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, et al. Lefer DJ. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999; 100(2): 178-84.
3. Kozaki K. Management of elderly hypertensive individuals with hyperlipidemia. *Nippon Rinsho* 2005; 63(6): 1061-6.
4. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Старение и дисфункция эндотелия. *Кардиоваск тер профил* 2004; 4: 83-9.
5. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996; 156(18): 2085-92.
6. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *JACC* 1997; 30(5): 1212-7.
7. Alfon J, Pueyo Palazon C, Royo T, Badimon L. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost* 1999; 81(5): 822-7.
8. Undas A, Brummel KE, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001; 103(18): 2248-53.
9. de Divitiis M, Rubba P, Di Somma S, et al. Effects of short-term reduction in serum cholesterol with simvastatin in patients with stable angina pectoris and mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1996; 78(7): 763-8.
10. Mostaza JM, del Valle Gornez Martinez M, Gallardo F, et al. Increase of myocardial perfusion during antilipemic treatment in patients with ischemic cardiopathy. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49(9): 669-74.
11. Meir ChR, Schlienger RG, Kraeuzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3205-10.
12. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты симвастатина. *РКЖ* 2002; 4: 80-6.
13. Kjekshus J, Pedersen TR, Tobert JA. Lipid-lowering therapy for patients with or at risk of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11(4): 418-27.
14. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(5): 343-70.
15. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин лабор диаг* 1994; 6: 19-20.
16. Пирогов А.Л., Игнатенко И.В. Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшей возрастной группы: особенности течения и факторы, влияющие на выживаемость. *Вестник Южно-Уральского гос унив-та* 2005; 4(44): 57-60.
17. Васюк Ю.А., Атрощенко Е.С., Ющук Е.Н. Плеiotропные эффекты статинов — данные фундаментальных исследований. *Сердце* 2006; 5(29): 228-37.

Поступила 24/04-2007