

Влияние различных доз статинов на коронарный ангиогенез у больных ишемической болезнью сердца

И.В. Сергиенко*, А.Е. Семенова, В.В. Масенко, С.А. Габрусенко, В.В. Кухарчук, Ю.Н. Беленков

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс». Москва, Россия

Various doses of statins and coronary angiogenesis in patients with coronary heart disease

I.V. Sergienko*, A.E. Semenova, V.V. Masenko, S.A. Gabrusenko, V.V. Kukharchuk, Yu.N. Belenkov

Russian Cardiology Scientific and Research Complex. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние терапии статинами в разных дозах на уровень факторов, стимулирующих и ингибирующих коронарный ангиогенез.

Материал и методы. В работу включены 90 больных ишемической болезнью сердца стабильной стенокардией I-III функциональных классов, 30 здоровых добровольцев. Всем больным исходно выполнены: клиническое обследование, электрокардиография, велоэргометрия, эхокардиография. Перед началом исследования проводили общий и биохимический анализы крови с определением липидного профиля. В сыровотке крови дважды определяли концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), трансформирующий фактор ангиогенеза (TGF- β 1) и эндостатина — до начала терапии статинами и через 3 мес после начала терапии. В качестве терапии использовали розувастатин в дозе 5, 10 или 40 мг/сут.

Результаты. Терапия статинами привела к снижению уровня факторов, стимулирующих ангиогенез — VEGF и TGF. На уровень эндостатина, фактора, ингибирующего ангиогенез, значимого влияния терапии розувастатином не оказала. Подобный эффект отмечался при лечении розувастатином в дозе 5, 10 и 40 мг/сут.

Заключение. Полученные данные позволили опровергнуть гипотезу о дозозависимом влиянии статинов на процессы ангиогенеза. Статины одинаково влияют на факторы ангиогенеза как в малых дозах, так и при агрессивной терапии.

Ключевые слова: факторы ангиогенеза, статины, сосудистый эндотелиальный фактор ангиогенеза, трансформирующий фактор ангиогенеза, эндостатин.

Aim. To investigate the effects of different doses of statins on the levels of factors stimulating and inhibiting coronary angiogenesis.

Material and methods. The study included 90 patients with coronary heart disease (CHD), Functional Class I-III stable angina, and 30 healthy volunteers. All patients underwent clinical examination, electrocardiography, veloergometry, and echocardiography. At baseline, blood lipid levels were measured. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor (TGF- β 1), and endostatin were measured twice — before statin therapy and 3 months after it started. Daily rosuvastatin dose was 5, 10, or 40 mg.

Results. Statin therapy resulted in reduced levels of angiogenesis-stimulating factors, such as VEGF and TGF. The level of endostatin, which inhibits angiogenesis, did not change substantially. Similar effects were observed for doses of 5, 10, and 40 mg/d.

Conclusion. The results obtained disagree with the hypothesis of dose-dependent effects of statins on angiogenesis. Both low doses of statins and aggressive statin therapy affect angiogenesis factors similarly.

Key words: Angiogenesis factors, statins, vascular endothelial growth factor, transforming growth factor, endostatin.

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 414-72-86,

8-903-149-22-53

igor@cardioline.ru

[Сергиенко И.В. (*контактное лицо) — н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Семенова А.Е. — лаборант-исследователь того же отдела, Масенко В.В. — руководитель лаборатории клинической иммунологии с группой радиоиммунологического анализа, Габрусенко С.А. — с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Кухарчук В.В. — руководитель отдела проблем атеросклероза, Беленков Ю.Н. — проректор МГУ].

Эндогенный коронарный ангиогенез можно рассматривать как защитный механизм, призванный компенсировать недостаточность коронарного кровоснабжения, вызванного атеросклерозом. Пусковым звеном является ишемия миокарда, которая приводит к выработке под влиянием гипоксии индуцированного фактора, запускающего каскад факторов ангиогенеза. К росту коронарных артерий (КА) также ведет ангиогенез, запускаемый напряжением сдвига. Показано, что высокий уровень холестерина (ХС) подавляет экспрессию рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору ангиогенеза (VEGF). Также доказано, что уровень ХС коррелирует с концентрацией VEGF. Механизм этого процесса не до конца ясен – возможно, уровень VEGF при гиперхолестеринемии (ГХС) повышается по принципу отрицательной обратной связи из-за нарушения экспрессии последнего. Возможно, к повышению VEGF приводит ишемия миокарда.

Одним из перспективных направлений в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является стимулирование коронарного ангиогенеза. В настоящее время многообещающим направлением является введение в миокард генов, кодирующих выработку факторов ангиогенеза. Подтверждена эффективность такой терапии при лечении ишемии нижних конечностей, начаты клинические исследования у больных ИБС, хотя единственным методом, результативность которого в настоящее время доказана, является усиленная наружная контрпульсация, стимулирующая эндогенные механизмы ангиогенеза [1].

Остается неизученным, насколько “полезным” для больного ИБС является стимуляция ангиогенеза. Дело в том, что васкуляризация атеросклеротической бляшки (АБ) за счет роста *vasa vasorum* может рассматриваться как негативный процесс, способствующий дестабилизации АБ. Ряд авторов указывает на необходимость ингибировать данный процесс, подобно тому, как ингибируют ангиогенез при онкологических процессах [2,3].

Важнейшим вопросом современной кардиологии, является изучение влияния различной медикаментозной терапии на коронарный ангиогенез. Особенно это касается терапии статинами, которые следует назначать большинству больных ИБС. Действительно, снижая уровень ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), статины должны “разблокировать” рецепторы VEGF, что может привести к снижению уровня факторов ангиогенеза. Не исключено, что статины могут оказывать непосредственное влияние на синтез этих факторов.

Практически отсутствуют клинические работы, в которых исследовалось бы влияние различных доз статинов. Можно предположить, что терапия статинами в агрессивных, средних и малых дозах по-разному отразится на процессе компенсации коронар-

ного кровообращения, а также на подавлении неоваскуляризации АБ.

Целью работы явилось изучение влияния терапии статинами в разных дозах на уровень факторов, стимулирующих, и факторов, ингибирующих коронарный ангиогенез.

Материал и методы

Клиническая характеристика больных. В работу включены 90 больных ИБС стабильной стенокардией I-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, из них 70 мужчин и 20 женщин, средний возраст $57 \pm 7,6$ лет и 30 здоровых добровольцев, 16 мужчин и 14 женщин, средний возраст $32,15 \pm 3,41$ лет.

Критериями включения являлись: ИБС – стенокардия напряжения и ГХС – повышение уровня общего ХС (ОХС) $> 5,2$ ммоль/л. Во всех случаях диагноз верифицирован методом коронароангиографии (КАГ).

Критерии исключения: сахарный диабет, клинически выраженная сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, воспалительные заболевания, оперативные вмешательства или транслюминарная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) давностью < 12 мес., гипотиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек (креатинин > 150 мкмоль/л), гипертриглицеридемия (ГТГ) $> 4,5$ ммоль/л, прием гиполипидемических препаратов менее чем за 1 мес. до включения в исследование, повышение уровня печеночных трансаминаз или креатинкиназы более чем в 2 раза от нормальных значений.

25 больных ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 14 ранее была выполнена ТБКА, 12 – операция коронарного шунтирования (КШ). Все пациенты имели факторы риска (ФР) ИБС: 45 пациентов с 3, 26 – с 2 и 28 – с одним ФР. У 70 (78%) имелась артериальная гипертензия (АГ), у 42 (47%) был отягощен семейный анамнез по атеросклерозу, 25 (28%) курили в прошлом и 19 (21%) продолжали курить во время исследования. Индекс массы тела (ИМТ) составил в среднем $28,9 \pm 4,2$ кг/м². Уровень С-реактивного белка (СРБ) исходно был повышен (> 2 мг/л) у 38 больных. По результатам КАГ у больных имелось поражение 1-6 КА, в среднем $2,0 \pm 0,9$ КА.

Больные получали следующие группы препаратов: аспирин – 87 (97%), плавикс – 4 (4%), варфарин – 3 (3%), 60 (67%) – β -адреноблокаторы, 66 (73%) – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), 5 (6%) – антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), 24 (27%) – антагонисты кальция (АК), 27 (30%) – диуретики, 10 (11%) – нитраты, амиодарон – 1 (1%), аллапинин – 1 (1%).

Все больные методом рандомизации были разделены на три группы, по 30 в каждой. Проводилось лечение розувастатином (Крестор®, АстраЗенека, Великобритания) на протяжении 3 мес. в различных дозах. Группу I составили больные, получавшие низкую дозу розувастатина 5 мг/сут., группу II – среднюю дозу 10 мг/сут. и группу III – высокую дозу 40 мг/сут. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Дизайн исследования. Все больные исходно прошли клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование; электрокардиография (ЭКГ), велоэргометрия, эхокардиография. Перед началом исследования проводили общий и биохимический анализы крови с определением липидного спектра (ЛС).

Таблица 1

Характеристика трех групп больных ИБС

	Группа I (5 мг/сут.)	Группа II (10 мг/сут.)	Группа III (40 мг/сут.)
Мужчин/женщин, n	20/10	30/0	20/10
Средний возраст, лет	58±7.5	57±8.3	57±7.4
ИМ в анамнезе, n	3	13	9
ТБКА, n	3	8	2
КШ, n	3	7	2
Курение в анамнезе/в настоящее время, n	3/8	7/5	5/10
Отягощенный семейный анамнез, n	17	8	17
АГ, n	25	15	30
Ожирение, n	9	11	12

В сыворотке крови определяли концентрацию VEGF, трансформирующего фактора роста (TGF-β1) и эндостатина. Эти показатели анализировали дважды — до начала терапии статинами и через 3 мес. от начала лечения. При этом не разрешалась смена терапии, кроме приема короткодействующих нитратов и изменения дозы розувастатина. За время исследования пациент делал 3 визита в стационар. Во время визита 1 оценивались критерии включения и исключения на основании данных предварительного обследования и с учетом ЛС пациента. Пациенту выдавали розувастатин, дозу которого определяли методом конвертов. Кровь забирали для проведения общего и биохимического анализов крови с ЛС. Из локтевой вены также забирали 20 мл крови в две пустые пробирки; кровь центрифугировали и полученную сыворотку раскпывали в микропробирки, которые немедленно замораживали и хранили при температуре -70° С. В последующем в полученной сыворотке определяли уровни VEGF, TGF-β1 и эндостатина.

Во время визита 2 определяли клиническое состояние больного, проводили физикальное обследование, проверяли комплаентность, регистрировали ЭКГ.

Во время визита 3 оценивалось клиническое состояние больного, проводили физикальное обследование, проверяли комплаентность, регистрировали ЭКГ, забирали кровь для определения уровня факторов ангиогенеза (также как и на визите 1).

У добровольцев однократно определяли уровни VEGF, TGF-β1 и эндостатина в крови.

При статистической обработке полученных результатов использовали программы Excel, Statistica 6.0 и Medcalc. Распределение в группах оценивалось методом Шапиро-Уилко, при этом параметрическим считалось распределение при $p > 0,05$. Достоверность различий параметров количественных переменных для параметрических величин определялась по парному t-критерию Стьюдента. Для анализа непараметрических величин использовался парный метод Вилкоксона или Манн-Уитни. Для оценки взаимосвязи количественных признаков использовался метод ранговой корреляции по Пирсону.

Результаты

Уровень VEGF исходно различался у больных ИБС в I, II и III группах: $413,1 \pm 195,1$ пг/мл, $381,9 \pm 248,5$ пг/мл и $295,1 \pm 205,7$ пг/мл, соответственно, причем различия были значимыми в I и III группах ($p = 0,03$). На фоне терапии розувастатином произошло достоверное снижение содержания VEGF в I и II группах и недостоверное в III группе, при этом достоверное различие между уровнями VEGF в I, II и III группах уже отсутствовало. Обращает на себя внимание отсутствие достоверного различия между исходной концентрацией VEGF в III группе и полученными уровнями VEGF на фоне терапии статинами. Динамика фактора ангиогенеза VEGF на фоне терапии розувастатином в различных дозах представлена на рисунке 1.

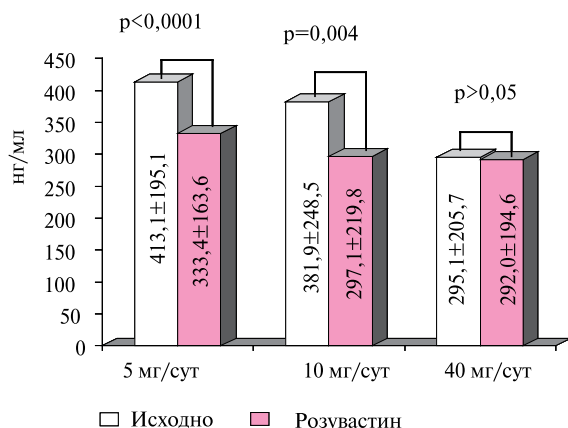


Рис. 1 Влияние розувастатина в различных дозах на уровень VEGF.

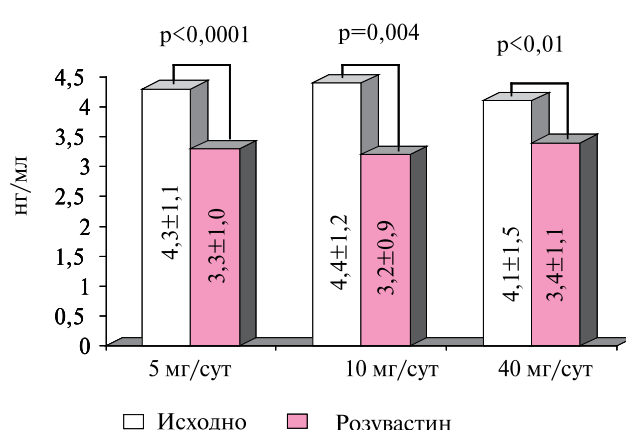


Рис. 2 Влияние розувастатина в различных дозах на уровень TGF-β1.

Уровень TGF β исходно достоверно не различался у больных ИБС I, II и III групп. На фоне терапии розувастатином произошло достоверное снижение содержания TGF β во всех 3 группах, причем через 3 мес. терапии также отсутствовали достоверные различия уровней TGF β между группами (рисунок 2). Через 3 мес. терапии розувастатином различия в уровне TGF β между больными ИБС и здоровыми добровольцами стали еще более выраженными — $3,3 \pm 1,0$ нг/мл и $5,0 \pm 2,3$ нг/мл, соответственно ($p < 0,0001$).

Содержание эндостатина исходно и через 3 мес. терапии розувастатином достоверно не отличалось между I, II и III группами. В каждой отдельно взятой группе динамика эндостатина на фоне терапии розувастатином была недостоверной ($p > 0,5$) (рисунок 3). Но при сравнении уровня эндостатина у всех больных ИБС исходно и через 3 мес. имело место достоверное снижение показателя со $169,5 \pm 21,3$ нг/мл до $165,0 \pm 19,0$ нг/мл ($p = 0,005$).

При анализе снижения ($\Delta\%$) не выявлено корреляции между исходным уровнем VEGF и степенью его снижения на фоне приема розувастатина.

При сравнении уровня VEGF у больных ИБС после 3-месячной терапии розувастатином и уровня VEGF у здоровых добровольцев сохранялись достоверные различия — $307,5 \pm 192,7$ пг/мл и $207,9 \pm 99,9$ пг/мл, соответственно ($p = 0,008$).

При оценке снижения ($\Delta\%$) выявлена достоверная корреляция между исходным уровнем TGF β и степенью его снижения через 3 мес. на фоне приема розувастатина в дозах 5 и 40 мг/сут. ($p = 0,04$, $r = 0,38$ и $p = 0,0008$, $r = 0,58$) и тенденция к положительной корреляции на фоне приема в дозе 10 мг/сут. ($p = 0,07$, $r = 0,33$).

При определении снижения ($\Delta\%$) выявлена достоверная корреляция между исходным уровнем эндостатина и степенью его снижения через 3 мес. на фоне приема розувастатина в дозах 5, 10 и 40 мг/сут. ($p = 0,002$, $r = 0,54$, $p = 0,01$, $r = 0,47$ и $p = 0,01$, $r = 0,45$).

Различия в уровне эндостатина между больными ИБС и здоровыми добровольцами не отмечалось ни исходно (как указано выше), ни через 3 мес. приема розувастатина ($165,0 \pm 19,0$ нг/мл и $174,5 \pm 39,8$ нг/мл, соответственно ($p > 0,05$)).

Обсуждение

Результаты настоящей работы продемонстрировали, что терапия статином последнего поколения розувастатином ведет к снижению уровня факторов, стимулирующих ангиогенез, таких как VEGF и TGF. На содержание эндостатина, фактора, ингибирующего ангиогенез, значимого влияния терапия розувастатином не оказала. Подобный эффект отмечался при лечении розувастатином в дозе 5, 10 и 40 мг/сут. Это позволило опровергнуть гипотезу о так называемом дозозависимом влиянии статинов

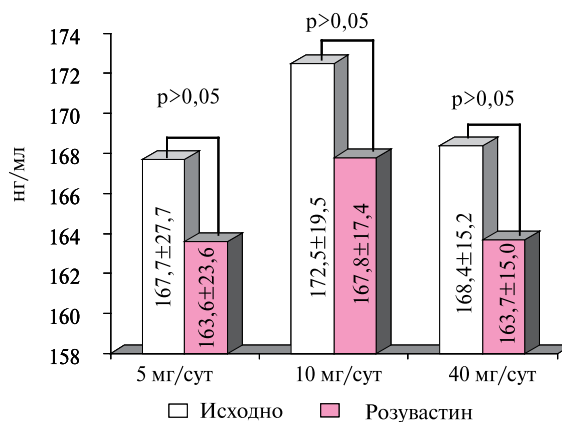


Рис. 3 Влияние розувастатина в различных дозах на уровень эндостатина.

на процессы ангиогенеза. Статины одинаково влияют на коронарный ангиогенез как в малых дозах, так и при агрессивной терапии.

Было отмечено значение исходных уровней VEGF и TGF — чем выше исходные уровни, тем более значимо эти факторы снижаются при назначении статинов.

Результаты зарубежных работ подтверждают полученные данные. После моделирования ИМ отмечается появление большого количества расширенных артерий между зоной ИМ и интактным миокардом. Было высказано предположение, что на этот процесс влияет терапия статинами, АРА, ИАПФ, АК [4]. В экспериментальных и клинических работах нашло подтверждение влияния статинов на уровень факторов ангиогенеза и на формирование микрососудистой сети у больных ИБС.

ГХС сама по себе оказывает влияние на концентрации факторов ангиогенеза. Существуют клинические работы, в которых такое сравнение проводилось. В работе скандинавских кардиологов оценивалась взаимосвязь уровня VEGF с гипоксией, цитокинами и с ХС ЛНП. Участвовали 18 пациентов с повышенным содержанием ХС и 12 здоровых добровольцев. Была обнаружена корреляция между уровнем VEGF и ХС, ХС ЛНП, ТГ у пациентов с ГХС и отсутствие такой корреляции в контрольной группе. При лечении правастатином произошло снижение ХС, факторов воспаления и VEGF [5].

Статины регулируют синтез VEGF эндотелиальными и гладкомышечными клетками, модулируя таким образом формирование новых КА. В нормальных условиях гладкомышечные и микрососудистые эндотелиальные клетки человека синтезируют и секретируют VEGF. Макрососудистые эндотелиальные клетки могут секретировать VEGF короткое время. Статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин, ловастатин) значительно снижают базальную секрецию VEGF, а также секрецию, индуцированную цитокинами, оксидом азота, фосфатидилхолином.

Некоторые авторы описывают дозозависимый эффект статинов — в низких концентрациях превалирует проангиогенетический эффект, в высоких концентрациях статины ангиогенез ингибируют [6]. Результаты настоящей работы опровергают эту точку зрения, т. к. терапия статинами снижала как уровни VEGF, так и TGF вне зависимости от дозы статина.

На крысах было продемонстрировано, что правастатин положительно влияет на ремоделирование миокарда после перенесенного ИМ за счет противовоспалительных механизмов, но не за счет усиления ангиогенеза. ИМ моделировали пережатием передней межжелудочковой артерии, затем либо давали правастатин либо вводились стволовые клетки. Дисфункция миокарда уменьшалась после назначения правастатина и после введения стволовых клеток. Однако микроваскуляризация инфаркт-зависимой зоны возрастала только у крыс, которым вводили стволовые клетки, но не в группе, принимавших правастатин. Было отмечено уменьшение факторов воспаления при лечении правастатином. Следовательно, терапия статином не повлияла на коронарный ангиогенез [7].

Тот факт, что терапия высокими дозами статинов позволяет улучшить эндотелиальную дисфункцию (ЭД), обусловленную ГХС, но не оказывает влияние на коронарный ангиогенез, подтверждается работой американских исследователей. Дизайн этой экспериментальной работы был аналогичным. Аторвастатин улучшал ЭД и не оказывал влияния на коллатеральную перфузию миокарда. Более того, терапия аторвастатином в высоких дозах увеличивала экспрессию эндостатина и снижала экспрессию VEGF [8].

В экспериментальных работах на мышах было показано, что питавастатин и аторвастатин снижают уровень VEGF, экспрессию генов VEGF, экспрессию лиганда хемокина хемоаттрактанта СС и хемоаттрактантного белка моноцитов, но значимо не влияют на внутриклеточные молекулы адгезии. В этих же работах продемонстрировано, что статины ингибируют лазер-индуцированную хороидальную неоваскуляризацию [9,10].

В экспериментальной работе на морских свинках изучалось влияние высоких доз статинов на коронарный ангиогенез. Сначала животным назначали гиперхолестериновую диету, затем части из них давали аторвастатин. Хроническую ишемию моделировали путем пережатия огибающей артерии на фоне 3-недельного введения VEGF. У свинок, которые находились на гиперхолестериновой диете, ухудшалась микрососудистая релаксация в ответ на введение VEGF по сравнению с животными, которые получали обычную пищу. Однако у тех свинок, которые находились на гиперхолестериновой диете и аторвастатине, микрососудистая релаксация была сохранена. При моделировании ишемии

миокарда коллатеральное кровоснабжение менялось по-разному у различных групп свинок. После введения VEGF миокардиальная перфузия (по коллатералям) улучшалась у свинок с нормальным питанием, а у животных гиперхолестериновой диетой не менялась. Не менялась она и у свинок с гиперхолестериновой диетой при приеме аторвастатина. В этой же группе была отмечена повышенная экспрессия ингибитора ангиогенеза эндостатина. Сделан вывод, что терапия аторвастатином улучшает функции эндотелия, но не оказывает влияния на перфузию миокарда, зависимую от коллатералей.

Таким образом, повышенное содержание ХС само по себе тормозит экспрессию VEGF, ингибируя таким образом коронарный ангиогенез [11]. Терапия статинами не позволяет корректировать этот процесс.

Эти работы нашли продолжение в американском исследовании, продемонстрировавшем, что аторвастатин ухудшает процессы коронарного ангиогенеза у морских свинок с нормальным уровнем ХС. У свинок, получавших аторвастатин, микрососудистая вазодилатация в ответ на введение VEGF была нарушена, в то время как у свинок, не получающих аторвастатин, микрососудистая вазодилатация была сохранена [12].

Экспериментальные данные подтверждаются результатами клинических работ. Симвастатин в дозе 20 мг/сут. и 40 мг/сут. достоверно снижал уровень VEGF у больных ИБС уже через 6 недель лечения [13]. Отмечено снижение содержания VEGF у больных ИБС при лечении их аторвастатином в дозе 20 мг/сут. [14].

Таким образом, назначение статинов оказывает ингибирующее влияние на коронарный ангиогенез. Возникает вопрос, является этот эффект положительным для пациента или нет. С одной стороны, статины тормозят коронарный ангиогенез. Но у больных ИБС, как правило, имеется ГХС. Высокий уровень ХС сам по себе препятствует экспрессии VEGF (описано выше), иными словами у больных ИБС и повышенным уровнем ХС коронарный ангиогенез не может полноценно реализовываться. Статины снижают содержание ХС и восстанавливают экспрессию VEGF, но снижают его уровень, т. е. суммарный эффект от назначения статинов на формирование капиллярной коронарной сети незначителен.

Как известно, васкуляризация АБ является негативным процессом [15]. Ее неоваскуляризация играет большую роль в дестабилизации бляшки и увеличивает опасность разрыва, что может привести к тромбозу и ИМ [16]. Статины, снижая уровень факторов ангиогенеза, возможно влияют на этот процесс; иными словами ингибирующее влияние статинов на рост сосудов АБ является одним из механизмов ее стабилизации.

Помимо ангиогенеза статины оказывают влияние и на артериогенез, уменьшая концентрацию TGF. Кроме того, статины снижают уровень факторов воспаления, которые также участвуют в процессе артериогенеза. В итоге статины тормозят как ангиогенез, так и артериогенез. Этот эффект является скорее положительным, т. к. эти эндогенные процессы у больных ИБС не могут быть реализованы в необходимой степени, и наибольшее значение приобретает вклад статинов в стабилизацию АБ.

Литература

1. Сергиенко И.В., Габрусенко С.А., Малахов В.В. и др. Влияние наружной контрпульсации на перфузию миокарда левого желудочка у больных ИБС. Кардиоваск тер профил 2008; 7: 85-90.
2. Doyle B, Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. JACC 2007; 49: 2102-4.
3. Jain RK, Finn AV, Kolodgie FD, et al. Antiangiogenic therapy for normalization of atherosclerotic plaque vasculature: a potential strategy for plaque stabilization. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007; 4: 491-502.
4. Miura S, Saku K. Regulation of angiogenesis and angiogenic factors by cardiovascular medications. Curr Pharm Des 2007; 13(20): 2113-7.
5. Trapé J, Morales C, Molina R, et al. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients. Scand J Clin Lab Invest 2006; 66(3): 261-7.
6. Frick M, Dulak J, Cisowski J, et al. Statins differentially regulate vascular endothelial growth factor synthesis in endothelial and vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis 2003; 170(2): 229-36.
7. Li TS, Takahashi M, Suzuki R, et al. Pravastatin improves remodeling and cardiac function after myocardial infarction by an antiinflammatory mechanism rather than by the induction of angiogenesis. Ann Thorac Surg 2006; 81: 2217-25.
8. Boodhwani M, Nakai Y, Voisine P, et al. High-dose atorvastatin improves hypercholesterolemic coronary endothelial dysfunction without improving the angiogenic response. Circulation 2006; 114: I402-8.
9. Yamada K, Sakurai E, Itaya M, et al. Inhibition of laser-induced choroidal neovascularization by atorvastatin by downregulation of monocyte chemotactic protein-1 synthesis in mice. Ophthalmol Vis Sci 2007; 48(4): 1839-43.
10. Sagara N, Kawaji T, Takano A, et al. Effect of pitavastatin on experimental choroidal neovascularization in rats. Exp Eye Res 2007; 84(6): 1074-80.
11. Boodhwani M, Mieno S, Voisine P, et al. High-dose atorvastatin is associated with impaired myocardial angiogenesis in response to vascular endothelial growth factor in hypercholesterolemic swine. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132(6): 1299-306.
12. Boodhwani M, Mieno S, Feng J, et al. Atorvastatin impairs the myocardial angiogenic response to chronic ischemia in normocholesterolemic swine. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135(1): 117-22.
13. Giurgea AG, Margeta C, Maca T, et al. Simvastatin reduces serum level of vascular endothelial growth factor in hypercholesterolemic patients. J Cardiovasc Pharmacol. 2006; 47(1): 30-6.
14. Alber HF, Dulak J, Frick M, et al. Atorvastatin decreases vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease. JACC 2002; 39(12): 1951-5.
15. Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. Ann Intern Med 1998; 129: 1050-60.
16. Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда. Москва 1977.

Поступила 29/04-2009