

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ “ЧЕЛЯБИНСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ” РОСЗДРАВА

*На правах рукописи*

ПИРОГОВ  
Алексей Леонидович

**ПРИМЕНЕНИЕ СИМВАСТАТИНА У ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО  
ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,  
ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.05 – Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор – С.П. Сеницын

Доктор медицинских наук, профессор – С.Н. Теплова

Челябинск - 2011

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Список используемых сокращений .....	4
Введение .....	7
Глава 1. Обзор литературы .....	15
1.1 Закономерности изменений сердечно – сосудистой системы в старческом возрасте.....	15
1.2 Эффекты применения статинов.....	18
1.2.1 Влияние статинов на эндотелий сосудов и его функцию.....	19
1.2.2 Статины, иммунная система, маркеры воспаления и ХСН.....	24
1.2.3 Влияние статинов на гемореологические свойства крови и склонность к тромбообразованию.....	32
1.2.4 Влияние статинов на функцию миокарда, уровень артериального давления и процессы ангиогенеза.....	37
1.2.5 Другие плеiotропные эффекты применения статинов.....	40
1.3 Результаты ретроспективного анализа применения статинов у пациентов в пожилом и старческом возрасте.....	42
Глава 2. Материал и методы исследования.....	51
2.1 Описание организации клинического исследования.....	51
2.1.1 Схема исследования .....	52
2.1.2 Изучаемые исходы заболевания.....	54
2.2 Клиническая характеристика больных .....	56
2.3 Методы исследования .....	63
2.3.1 Дефиниции понятий и используемые классификации.....	64
2.3.2 Инструментальные методы обследования больных.....	67
2.3.3 Лабораторные методы исследования больных .....	72
2.4 Методы статистической обработки .....	81
Глава 3. Результаты исследования.....	84
3.1 Результаты клинических и биохимических лабораторных	

исследований.....	84
3.2 Динамика изменений функции почек .....	89
3.3 Результаты исследований плазменного звена свертывающей системы крови.....	92
3.4 Результаты исследований уровня ФНО $\alpha$ и ФНО $\alpha$ – 1 растворимого рецептора.....	95
3.5 Изменения некоторых показателей иммунной системы.....	98
3.6 Результаты определения уровня оксида азота сыворотки плазмы крови и способности моноцитов продуцировать оксид азота спонтанно и после стимуляции.....	102
3.7 Влияние применения симвастатина в суточной дозе 20 мг на функцию сосудистого эндотелия.....	105
3.8 Динамика развития атеросклеротического процесса в сонных артериях в зависимости от применения симвастатина.....	106
3.9 Результат применения 20 мг симвастатина на динамику показателей Эхо-ДКГ.....	111
3.10 Развитие конечных точек исследования.....	114
3.11 Динамика функционального класса ХСН у пациентов в группах исследования в зависимости от использования симвастатина.....	118
3.12 Динамика функционального класса стенокардии у пациентов в исследуемых группах в зависимости от применения симвастатина .....	122
Глава 4. Математическая обработка полученных результатов .....	128
Глава 5. Обсуждение.....	134
Выводы.....	151
Практические рекомендации.....	153
Приложения.....	154
Список литературы.....	157

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

АлТ – аланиновая трансфераза

АсТ – аспарагиновая трансфераза

АТ III – антитромбин III

БАБ – бета-адреноблокаторы

ВНОК – Всероссийское Научное Общество Кардиологов

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВСА – внутренняя сонная артерия

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

eNOS – эндотелий-зависимая NO синтетаза

ЖЭС – желудочковые экстрасистолы

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИРА – индекс реализации апоптоза

КА – коэффициент атерогенности

КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка

КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка

КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

КФК – креатинфосфокиназа

ЛЖ – левый желудочек

ЛОСА – левая общая сонная артерия  
ЛП – левое предсердие  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
МА – мерцательная аритмия  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МНО – международное нормализованное отношение  
МНП – мозговой и натрийуретический пептид  
MCV – средний объём эритроцитов  
НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия  
НСА – наружная сонная артерия  
ОАСНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОР – относительный риск  
ОРФМК – фибрин-мономерные комплексы  
ОСА – общая сонная артерия  
ОССН – общество по изучению сердечно-сосудистой недостаточности  
ОХС – общий холестерин  
ПНП – предсердный натрийуретический пептид  
ПОСА – правая общая сонная артерия  
ППр – правое предсердие  
p – уровень значимости (достоверности)  
СГ – сердечные гликозиды  
СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке  
СН – сердечная недостаточность  
СНП – С-тип натрийуретического пептида  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ – триглицериды

ТКИМ – толщина комплекса “интима – медиа”

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФНО-а – фактор некроза опухоли альфа

УО – ударный объём

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФС – функция сократимости

ХЗФ – Хагеман-зависимый фибринолиз

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЭЗВД – эндотелий – зависимая вазодилатация

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-ДКГ – эхо-доплеркардиография

## ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия врачи и социологи всего мира отмечают прогрессирующее постарение населения планеты. Увеличение средней продолжительности жизни людей сочетается с ростом лиц пожилого и старческого возраста в структуре популяции и вторичным увеличением числа пациентов с болезнями сердечно – сосудистой системы [Горохова С.Г., 2002]. Достижения сердечно – сосудистой хирургии, кардиологии, терапии приводят к увеличению продолжительности жизни больных с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, т.е. заболеваний, которые в итоге являются наиболее частыми причинами развития ХСН [Packer M., 1992; Cowie M.R. et al., 1999; Беленков Ю.Н., 2003]. Согласно результатам проведенного эпидемиологического исследования “ЭПОХА – ХСН”, распространенность клинически выраженной хронической сердечной недостаточности в российской популяции составляет 5,5% [Мареев В.Ю., 2004]. В европейской части России пациенты с ХСН составляют 8,9% и основная доля – это лица от 60 до 79 лет [Фомин И.В. и соавт., 2006]. Естественно, по мере старения населения, тенденция к увеличению числа пациентов с ХСН старше 70 лет будет нарастать, и, по данным расчетов к 2010 году, их число будет составлять примерно 30% всех больных сердечной недостаточностью [Remme W.J., 2000]. По данным же исследования в нашей стране “ЭПОХА – ХСН”, лица в возрасте 70 лет и старше составили 52,8% всех больных с ХСН [Фомин И.В. и соавт., 2006]. Результаты Фремингемского исследования показывают, что ХСН страдают 1 – 3% населения в возрасте 45 – 64 года, 5 – 6% в возрасте 65 – 75 лет и 10% в возрасте старше 75 лет [McKee P.A., et al., 1971].

Помимо высокой распространенности заболевания ХСН является наиболее частой причиной госпитализации среди лиц старше 65 лет в США

[Lenfant С., 1994]. Стационарное лечение пациентов с данной патологией требует значительных материальных затрат и в странах западной Европы составляет от 60 до 71% от всех средств, расходуемых на лечение больных с ХСН. Так, в США в 1989 году на лечение больных с ХСН было потрачено 9 млрд. долларов (1,5% бюджета здравоохранения страны) [Белоусов Ю.Б. и соавт. 2005]. У нас в стране на период 2004 – 2005 год стоимость лечения одного больного с ХСН составляла примерно от 40 до 158 тыс. рублей в год, при стоимости лечения в стационаре (в случае госпитализации пациента) от 28 до 86 тыс. рублей [Лазебник Л.Б., 2005]. Но, не смотря на такие затраты по лечению больных с ХСН, однолетняя смертность больных с выраженной сердечной недостаточностью достигает 26 – 29%, то есть, за один год в Российской Федерации умирает от 880 до 968 тысяч больных ХСН [Даниелян М.О., 2001].

При рассмотрении основных причин развития летальных исходов больных с ХСН в старшей возрастной группе выяснено, что около 50% составляют острый инфаркт миокарда и различные (артериальные и венозные) тромбоэмболические осложнения, примерно 23,5% - прогрессирование СН, внезапная смерть – 18,5%. Причем, непосредственные причины исходов в случаях прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной смерти нуждаются в детальном рассмотрении [Полубоярова Н.М., 2002].

Рассматривая рекомендации ВНОК/ОССН по лечению больных с ХСН первого и второго пересмотров, в обязательном перечне используемых препаратов рекомендовано использовать: ингибиторы АПФ, В-блокаторы, антагонисты альдостерона и мочегонные [Беленков Ю. Н. и соавт., 2003; Мареев В.Ю. и соавт., 2007]. Основываясь на результатах доказательной медицины, все эти группы лекарственных препаратов приостанавливают непосредственно развитие ХСН и уменьшают её проявления. Но, по результатам выполненного ранее исследования [Пирогов А.Л., 2005], многие больные пожилого и старческого возраста с ХСН просто не доживают до



терминальной стадии заболевания, и развивается финальный исход – либо по причине развития острых сосудистых событий, либо – вследствие наступления внезапной смерти, как основных причин исходов больных с ССЗ. Поэтому, вопрос о возможности применения класса препаратов, достоверно снижающих летальность у больных с ССЗ – ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (статинов), у пациентов с ХСН вызывает интерес у врачей всего мира.

В ряде исследований (4S, CARE, LIPID, ASCOT-LL), где были использованы различные статины [Kjekshus J., 1997; Lewis S.J., 1998; N. Engl. J. Med. 1998; Карпов Ю.А., 2003; Horwich T.V., 2004; Nul D., 2005; Jaganmohan S., 2005], сделаны попытки оценить возможное влияние этих препаратов на риск развития ХСН, продолжительность жизни пациентов с ХСН и развитие осложнений основного заболевания. В целом, получено положительное влияние препаратов этой группы на изучаемые процессы, хотя в этих исследованиях первоначально не было целенаправленно запланировано изучение влияния статинов на течение ХСН. Применение симвастатина в исследовании 4S привело к статистически достоверному уменьшению возникновения риска стенокардии на 26% ( $p < 0,0001$ ), сердечной недостаточности на 21% ( $p < 0,015$ ) и перемежающейся хромоты на 38% ( $p = 0,013$ ) [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994]. В рекомендациях ОССН по лечению ХСН второго пересмотра [Мареев В.Ю. и соавт., 2007] статины рекомендованы к применению у больных этой группы в качестве дополнительных средств. Для того, чтобы уточнить влияние статинов на течение ХСН ишемической этиологии и её исходы, было запланировано два исследования – CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in HF) и GISSI-HF (The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure trial) [Kjekshus J. et al., 2005; Tavazzi L. et al., 2004]. Препарат, испытываемый в данных исследованиях – розувастатин в суточной дозе 10 мг. По результатам

исследования CORONA произошло расхождение развития конечных точек в виде острых сосудистых событий и летальных исходов в первый год наблюдения, которое практически нивелировалось к концу 33 месячного наблюдения [Kjekshus J. et al., 2007]. За этот период достоверно уменьшилось количество случаев госпитализаций в стационар в связи с ухудшением течения ХСН в группе, принимающей розувастатин, по сравнению с контрольной группой. В исследовании GISSI-HF подобный результат не получен, хотя изначально, исследования различались по причинам, послужившим развитию ХСН. В исследовании CORONA испытанию подверглись пациенты у которых ХСН имела ишемический генез, а в исследовании GISSI-HF лишь 40% пациентов имели ишемическую причину развития ХСН.

Проведение данных исследований не привело к окончательному решению вопроса о возможности и необходимости проведения терапии статинами у больных с ИБС, осложненной ХСН. И это связано со многими фактами и уже накопленными знаниями. Во-первых, у разных статинов в эквивалентных дозах возможна разная выраженность проявления плеiotропных [Арутюнов Г.П., 2005; Илюхин О.В., 2005; Мареев В.Ю., 2005; Stalenhoef A.F. et al., 2005] и липиднормализующих эффектов [Kastelein J.J. et al., 2000; Nissen S.E. et al., 2006]. Во-вторых, на настоящее время ещё не до конца решён вопрос о возможном снижении насосной функции миокарда в связи с блокированием выработки убихинона [Krum H., 2002; Ashton E., 2003; Аронов Д.М., 2004]. В-третьих, некоторые плеiotропные эффекты статинов не зависели от степени снижения уровня холестерина и его фракций [Koh K.K., 2001; Undas A., 2001; Bonetti P.O., 2002].

Таким образом, вопросы целесообразности применения статинов для лечения больных ИБС с ХСН, особенно лицам пожилого и старческого возраста, подбора эффективных доз для этой группы больных, остаются не решёнными на настоящий момент.

### **Цель исследования**

Исследовать возможность применения симвастатина у лиц 75 лет и старше с ИБС, осложненной ХСН, для уменьшения риска развития сосудистых осложнений и увеличения периода активного долголетия этой группы больных.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние показателей насосной функции миокарда, ЭЗВД, ТКИМ, уровня провоспалительных факторов, иммунограммы, способность моноцитов вырабатывать оксид азота, плазменного звена свертывающей системы крови у больных старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН.
2. Сопоставить динамику изменений плазменного звена свертывающей системы крови у наблюдаемых больных в зависимости от применения симвастатина в суточной дозе 20 мг.
3. Определить возможность воздействия симвастатина в суточной дозе 20 мг на показатели функции миокарда у лиц старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН.
4. Оценить состояние провоспалительных факторов, уровень апоптоза иммуноцитов, иммунограммы и способности выработки оксида азота моноцитами в зависимости от добавления к рекомендованной схеме лечения больных с ИБС, осложненной ХСН, симвастатина в фиксированной дозе 20 мг в сутки.
5. Изучить возможность влияния симвастатина в дозе 20 мг в сутки на состояние сосудистой стенки и динамику атеросклеротического процесса в ней неинвазивными методами исследования у наблюдаемой группы больных.
6. Рассмотреть возможность улучшения функции сосудистого эндотелия на фоне применения симвастатина в фиксированной дозе 20 мг в сутки у пациентов старческого возраста с ИБС, осложненной проявлением ХСН.

7. Определить результаты влияние назначения симвастатина в фиксированной дозе 20 мг в сутки на динамику течения проявлений ИБС и ХСН в изучаемых группах больных.

### **Научная новизна**

В открытом рандомизированном клиническом исследовании произведена комплексная оценка клинической эффективности использования симвастатина в суточной дозе 20 мг в комбинированной терапии группы пациентов старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН.

Впервые получены результаты влияния данной дозы препарата на насосную функцию миокарда у лиц старшей возрастной группы с ИБС и клиникой ХСН.

Выполнена оценка и доказана с помощью неинвазивных методов оценки функции эндотелия возможность позитивного влияния симвастатина в суточной дозе 20 мг на вазодилатационную функцию эндотелия и динамику атеросклеротического процесса в сосудистой стенке у лиц старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН.

Изучено долговременное влияние симвастатина в фиксированной дозе 20 мг на состояние плазменного звена свертывающей системы крови и иммунной системы организма у лиц старческого возраста.

Показана возможность уменьшения функционального класса хронической сердечной недостаточности и стенокардии у лиц старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН при применении симвастатина в суточной дозе 20 мг в течение 12 месяцев.

Клинически, методами инструментальной и лабораторной диагностики обоснована целесообразность применения симвастатина в фиксированной суточной дозе 20 мг при лечении больных старческого возраста с ИБС, или сочетанием ИБС с гипертонической болезнью, сахарным диабетом, осложненных развитием ХСН.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Включение симвастатина в суточной дозе 20 мг в состав комбинированной терапии лиц старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН, привело к снижению развития острых сосудистых событий (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт, тромбоз мезантериальных артерий, разрыв аорты).

2. Добавление симвастатина в суточной дозе 20 мг в составе комбинированной терапии лиц старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН, привело к уменьшению функционального класса стенокардии и ХСН.

3. Применение симвастатина в суточной дозе 20 мг в составе комбинированной терапии ХСН у лиц старческого возраста с ИБС не ухудшило систолическую функцию миокарда левого желудочка.

4. В основе механизма позитивного влияния симвастатина в суточной дозе 20 мг в составе комбинированной терапии ХСН у лиц старческого возраста с ИБС лежит улучшение функции эндотелия сосудов, модифицирующее влияние на плазменное звено свертывающей системы крови в сторону уменьшения тромбогенного риска и уменьшение иммуноопосредованных воспалительных эффектов.

### **Апробация работы и публикации**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на областном семинаре «Образовательная программа по холестерину и атеросклерозу» в рамках школы по атеросклерозу под руководством ВНОК в мае 2005 года в г. Челябинск; VI ежегодной Общероссийской конференции общества специалистов по сердечной недостаточности в декабре 2005 года в г. Москва; ежегодной областной отчетной конференции врачей терапевтов, ответственных за лечение ветеранов войн в 2006 и 2008 годах в г. Челябинск. По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, из них 10 публикаций в центральной печати. Апробация работы состоялась 30 июня 2010 на

межкафедральном заседании терапевтических кафедр ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава и ГОУ ВПО УГМАДО Росздрава г. Челябинска и 07 декабря 2010 на совместного заседания проблемных научных комиссий «Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия» и «Внутренние болезни» при ГОУ ВПО УГМА Росздрава г. Екатеринбург.

### **Структура работы**

Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы используемых материалов и методов, главы собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов, выводов, списка используемой литературы, включающего 76 отечественных и 278 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и 17 таблицами.

### **Внедрение в практику**

Результатом работы явилось практическое внедрение в лечебный процесс использования препаратов группы симвастатина у лиц старческого возраста при всех проявлениях ИБС, включая хроническую сердечную недостаточность, в Челябинском областном клиническом терапевтическом госпитале для ветеранов войн и терапевтических отделениях в Челябинской области, специализирующихся на лечении пациентов пожилого и старческого возраста.

# **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ**

### **1.1 Закономерности изменений сердечно – сосудистой системы в старческом возрасте**

С момента рождения человека в процессе развития организма его органы и ткани претерпевают ряд закономерных, связанных с возрастом изменений. В старческом возрасте (75 – 89 лет) накапливаются особенно значительные изменения сердечно – сосудистой системы, как органического, так и функционального характера [Fleg J.L., 1993; Мелентьев А.С. и соавт., 1995]. Характерными чертами процесса старения являются: потеря тканями эластических свойств, нарушение их нервно – сосудистой регуляции, дефицит резервных механизмов, а как следствие – потеря адаптационных и функциональных возможностей всей сердечно – сосудистой системы.

Процессы старения отражаются на состоянии всех элементов сосудистой системы (артерий, капилляров), строении и функции всех слоев сосудистой стенки. Рано проявляется склеротическое уплотнение интимы и атрофия мышечного слоя сосуда, происходит формирование атеросклеротических бляшек с отложением кальция в сосудистой стенке, что в свою очередь ведет к нарушению регуляции просвета сосуда [Коркушко О.В., 1988]. В артериолах и капиллярах развивается фиброз, облитерация капиллярной сети, что ухудшает трансмембранный обмен. Данный процесс увеличивает ишемию органов, возникающую при поражении артерий эластического типа [Aronow W.S., 1993; Мелентьев А.С. и соавт., 1995].

Одним из основополагающих моментов старения сосудистой стенки является поражение сосудистого эндотелия – тонкой полупроницаемой

мембраны, непрерывно вырабатывающей огромное количество биологически активных веществ [Волкова Е.В., 2000; Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. 2004]. Естественно, происходит нарушение основных функций сосудистого эндотелия, включающих [Furchgott R.F., Zawadzki J.V., 1980; Vane J.R. et al., 1990; Vaughan D.E. et al., 1997; Затейщиков Д.А. и соавт., 2000]:

- контроль тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция)
- поддержание анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации)
- функцию гемостаза (синтез/ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов)
- регуляцию местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов).

К наиболее типичным, связанными с возрастом, изменениями сосудов относятся атеросклеротические и гипертензионные изменения. Нарушение баланса регуляторных факторов эндотелиального происхождения способствует развитию и прогрессированию с возрастом атеросклероза, артериальной гипертензии, ослаблению вазодилатационных механизмов, повышению тромбогенного риска, потере стабильности атеросклеротических бляшек, особенно небольшого размера [Giroud D. et al., 1992], увеличению секреции маркёров воспаления [Fuster V., Lewis A., 1994; Falk E., 1995]. Механизмы реализации дисфункции сосудистого эндотелия сложны и до конца не определены на настоящий момент [Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. 2004]. Дисфункция эндотелия – это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (оксид азота, натрийуретический пептид, тканевой фактор активации плазминогена, простагландин и пр.) и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных (эндотелин, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбоксан А2, супероксид анион и пр.) [Vane J.R. et al., 1990; Vanhoute P.M. et al., 1996; Triggle C.R. et al., 2003; Brayn R.M. et



al., 2005; Воробьева Е.Н. и соавт., 2006]. На сегодняшний день несомненно одно: восстановление функции сосудистого эндотелия – это решение вопроса приостановки прогрессирования атеросклероза и снижения риска развития острых сосудистых событий.

Типичные возрастные изменения в миокарде у людей пожилого и старческого возраста проявляются постепенным увеличением массы миокарда, его гипертрофией, снижением плотности сосудов на единицу объёма сердечной мышечной массы. Вышеуказанные процессы приводят к нарастанию ишемических и, вторично, фибротических процессов в сердечной мышце, образованию мелких рубцов в миокарде, увеличению ригидности сердечной мышцы и нарушению её диастолического расслабления [Мазур Н.А., 1996]. Параллельно этому процессу происходит снижение возможностей влияния симпатической нервной системы на миокард за счет инволюции симпатических сплетений самого сердца [Eisdorfer C. et al., 1989; James T.N., 1994], развития дегенеративных изменений в ганглиях миокарда [Сторожаков Г.И., Утешев Д.Б., 2000], что в итоге приводит к преобладанию воздействия парасимпатической нервной системы [Eisdorfer C., Kessler D.A., Spector A.N. 1989; Podrid Ph. J., Fuchs Th., 1990]. Потеря миокардом эластических свойств и возможности адекватно отвечать на стимулирующее влияние симпатической системы приводит к вторичному увеличению мышечной массы миокарда и потенцирует растяжение полостей сердца для поддержания адекватного ответа (сердечного систолического выброса) в соответствии с правилом Франка – Старлинга [Мингазетдинова Л.Н. и соавт., 2002]. Практически возникают все условия для формирования диастолической дисфункции миокарда, встречающиеся у лиц старческого возраста. Существенный вклад в этот процесс привносят: апоптоз кардиомиоцитов, прогрессирующий интерстициальный фиброз, жировая дистрофия и пр. [Wenger N.K. et al., 2000; Рибера – Кассадо Дж. М., 2000]. Вместе с тем, происходят возрастные

изменения в клапанном аппарате сердца, которые проявляются уплотнением створок клапанов, их краевым утолщением, отложением солей кальция, формированием ригидности клапанных хорд [Михайлов С.С., 1987]. Увеличение мышечной массы миокарда и относительное увеличение полостей сердца у людей старческого возраста происходит как в результате компенсаторного ответа на снижение возможностей симпатического ответа миокарда, формирования инволютивных пороков клапанного аппарата, так и в результате длительного течения таких заболеваний, как: ишемическая болезнь сердца, эссенциальная артериальная гипертензия, сахарный диабет. В совокупности эти особенности приводят к тому, что в общей массе пациентов старческого возраста преобладает процесс нарушения релаксации миокарда и артериального русла, формирующий в итоге диастолическую дисфункцию миокарда [Tresch D.D., McGough M.F., 1995; Vasan R.S., 1999].

Таким образом, постарение сердечно – сосудистой системы характеризуется нарастанием атеросклеротического процесса в сосудах, потерей адекватных регуляторных функций сосудистого эндотелия, усилением жесткости миокарда и сосудистой системы артериального русла, нарушением функций возбуждения и проведения в миокарде [Физиологические основы здоровья человека, 2001].

## **1.2 Эффекты применения статинов**

В действии лекарственных препаратов на организм принято выделять основные и плейотропные (дополнительные) эффекты реализации. Проявление плейотропных эффектов препарата, порой, перекрывает его основной эффект и область применения, по поводу которых он вначале создавался и применялся. Примером тому может служить использование в настоящий момент таких препаратов как аспирин, хинидин и пр. Многие авторы отмечают, что для статинов порой трудно разделить, где эффект

влияния препарата проявляется через основной, гиполипидемический механизм, а где – через липиднезависимый путь реализации [Аронов Д.М., 2002, 2008; Васюк Ю.А., 2006]. Мало того, иногда конечный эффект воздействия препарата достигается путем реализации и липидзависимого и липиднезависимого механизмов. Поэтому, целесообразно рассмотреть разнообразные эффекты воздействия препаратов данной группы лекарственных средств на организм человека.

### **1.2.1 Влияние статинов на эндотелий сосудов и его функцию**

Влияние статинов на сосудистый эндотелий и его функцию является одним из главных эффектов, благодаря которому препараты этой группы сегодня получили такое широкое применение в медицине. Отмечен как липидный, так и не - липидный путь воздействия препарата.

Наиболее информативным методом диагностики и оценки динамики развития атеросклеротического процесса в сосудах является внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВС УЗИ), позволяющее оценить не только размеры бляшки внутри сосуда, но и её экстравазальные размеры [Mintz G.S. et al., 1995; von Birgelen C. et al., 1995]. С помощью этого метода показана возможность регресса размеров атеросклеротических бляшек, меди сосуда на фоне терапии симвастатином в суточной дозе 40 мг в течение 12 месяцев [Jensen L.O. et al., 2004].

В то же время, по результатам другого исследования, применение аторвастатина не приводило к регрессу этих показателей [Schartl M. et al., 2001]. Эффект, подобный использованию правастатина, был зафиксирован и для симвастатина в исследовании, в котором изучалась динамика размеров атеросклеротических бляшек в сонных артериях и аорте методом магнитно-резонансной томографии [Corti R. et al., 2001]. Максимальная толщина сосудистой стенки снижалась через 12 месяцев и продолжала уменьшаться к

24 месяцам при продолжении лечения, тогда как минимальная толщина сосудистой стенки не изменяла своих размеров.

Коррекция эндотелиальной дисфункции сосудистого эндотелия статинами (в большей степени симвастатином) сопровождалась улучшением клинического состояния больных, их коронарного кровотока и пробы с дипиридамолом, что описано многими авторами в разных исследованиях [Egashira K. et al., 1994; Treasure C.B. et al., 1995; Anderson T.J. et al., 1995; Mostaza J.M. et al., 1996; Mullen M.J. et al., 1997; Huggins G.S. et al., 1998; Baller D. et al., 1998]. Особенно важно, что эти изменения происходили в стенотически суженных атеросклеротическими бляшками местах артериальных сосудов [Huggins G.S. et al., 1998].

Вероятно, приоритетной в исследовании этого вопроса является работа группы исследователей [Van Nieum Amerongen G.P. et al., 2000], которые в эксперименте изучили влияние симвастатина на барьерную функцию сосудистого эндотелия, возможности пассажа липидов через монослой культивированных эндотелиальных клеток, взятых из пупочной вены человека. В выполненной работе изучалась дисфункция клеток эндотелия, индуцированная тромбином, до и после инкубации эндотелия с симвастатином. После инкубации с симвастатином дисфункция клеток эндотелия уменьшилась на 55%. Такой же эффект наблюдался при оценке пассажа ЛПНП, меченных  $J^{121}$ , через этот же барьер. В эксперименте на кроликах Watanabe (Ватанабе) с наследственной гиперхолестеринемией, леченных симвастатином в суточной дозе 15 мг/кг в течение 1 месяца, отмечено достоверное снижение проникновения краски Эванса через эндотелий грудного и брюшного отдела аорты, хотя уровень ОХС снизился не достаточно низко и регрессия атеросклеротических бляшек так же не наблюдалась.

Как уже было отмечено, дисфункция эндотелия проявляется нарушением баланса между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных,

антипролиферативных факторов (оксид азота, натрийуретический пептид, тканевой фактор активации плазминогена, простаглицлин и пр.), с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных агентов (эндотелин, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбоксан А2, супероксид анион и пр.) – с другой.

Наиболее ранним исследованием, выполненным в условиях *in vitro* по оценке нелипидного эффекта статинов на эндотелиальную дисфункцию на основании изменения способности сосудистого эндотелия к продукции NO под влиянием симвастатина (1 ммоль/л) и ловастатина (10 ммоль/л), была работа U. Laufs et al. (1998). Причем, симвастатин значительно в меньшей дозе, чем ловастатин, проявлял способность к стимуляции эндотелиальной продукции NO. Этот факт очень важен и может косвенно говорить о более значимом проявлении нелипидных эффектов препаратами группы симвастатина. В последующих исследованиях этот эффект для симвастатина был подтвержден [Bates K. et al., 2003].

Экспериментально улучшение коронарного кровотока и микроциркуляции, независимо от снижения уровня холестерина на фоне применения симвастатина, доказано в опытах на свиньях P.O. Bonetti et al. (2002).

Липид опосредованное действие на дисфункцию эндотелия описано в клиническом эксперименте Y. Nakashima et al. (1996). В работе использовался симвастатин в суточной дозе 5 мг. По результатам работы выявлена четкая зависимость роста общего NO плазмы от параллельного роста ЛПВП. При исследовании влияния церивастатина на уровень NO установлено, что помимо повышения концентрации NO, увеличивается его усваиваемость [John S. et al., 2001].

В целой серии исследований было показано, что применение агрессивной гиполипидемической терапии приводило к значительному снижению ОХС и его атерогенных фракций, улучшению клинического состояния больных и прогноза по острым сосудистым событиям, но практически не влияло на

регресс уже имеющихся атеросклеротических бляшек. Оценка динамики размеров бляшек в этих исследованиях выполнялась с помощью ангиографии [Pitt B. et al., 1993; MAAS Investigators, 1994; Waters D. et al., 1994; Ju Kema J.W. et al., 1995]. Быстрое улучшение клинического состояния больных в этих условиях напрямую связано с улучшением функции сосудистого эндотелия. Так, улучшение ЭЗВД отмечено уже через 1 месяц после приема симвастатина [O'Driscoll J. et al., 1997] и оно продолжало нарастать к 3 месяцу наблюдения, несмотря на отсутствие положительной гиполипидемической динамики от первой контрольной точки.

Оценка коронарного кровотока в покое и при физической нагрузке через 1 год методом эмиссионной фотонной томографии с таллием при терапии пациентов симвастатином также показала его улучшение по сравнению с контрольной группой [Hosokawa R. et al., 2000]. Оптимизация клинического состояния больных на фоне терапии статинами объясняется улучшением функции сосудистого эндотелия [de Divitiis M. et al., 1996; Libby P. et al., 2000]. В эксперименте прием разовой дозы статина уже через 24 часа может привести к сосудорасширяющему действию и уменьшению патологического вазоспазма при проведении пробы с ацетилхолином [Wassmann S. et al., 2003].

Наиболее убедительным доказательством улучшения общего клинического состояния пациентов и, особенно, проходимости их коронарного русла в местах гемодинамически значимых сужений, является исследование, выполненное G.S. Huggies [Huggies G.S. et al., 1998]. Применение симвастатина в суточной дозе 40 мг в течение 4 месяцев привело к увеличению диаметра стенотически суженных коронарных артерий примерно на 45% в ответ на введение аденозина по сравнению с таковым до лечения. Подобный эффект не наблюдался в стенотически неизмененных участках коронарных артерий. Положительное быстрое влияние применения статинов на дисфункцию коронарных артерий показано в работе A. Ross [Ross A., 1999]. Применение правастатина в течение 2

месяцев достоверно улучшило показатели суточного мониторирования ЭКГ и проб с физической нагрузкой у больных в исследовании REGRESS [Boven van A. et al., 1996]. Непосредственная связь дисфункции эндотелия и коронароспазма показана в работах Н. Teragava [Teragava H. et al., 2003, 2005], который изучал соотношение коронароспазма и эндотелий – зависимой вазодилатации у больных со стенокардией Принцметала. Вероятно, при данной форме стенокардии также происходят локальные нарушения функции эндотелия и «тонкие» повреждения сосудистой стенки, плохо диагностируемые доступными на настоящий момент методами визуализации, как и при обычном атеросклеротическом процессе. Локальный вазодилатирующий эффект реализуется через выделение преимущественно эндотелиального NO, не стойкого в сосудистом русле [von Nieuw Amerongen C.P. et al., 2000; Poredos P. 2002; Teragava H. et al., 2003].

Однако, вазодилатирующий эффект статинов не является длительным. В исследованиях Е. Taneva с соавторами показано его исчезновение уже через 36 часов после последнего приема 80 мг аторвастатина [Е. Taneva et al., 2006]. Работ, отражающих продолжительность вазодилатирующего эффекта в зависимости от длительности приема препаратов в доступной литературе найдено не было.

С помощью рутинного метода определения степени эндотелий-зависимой вазодилатации, предложенный D.S. Celermajer [Celermajer D.S. et al., 1992] установлена прямая связь между прогрессированием ХСН и дисфункцией сосудистого эндотелия [Денисова И.Д. и др., 2003].

Об улучшении функции сосудистого эндотелия свидетельствует уменьшение случаев рестеноза после успешной ангиопластики на фоне применения 20 мг симвастатина в сутки в сочетании с антиоксидантом (пробукол – 500 мг в сутки) по сравнению с контрольной группой [Merchan H.A. et al., 1999].

Таким образом, применение статинов оказывает положительное действие на сосудистую стенку в плане приостановления, а иногда и ретроградного развития атеросклеротического процесса и улучшения функции сосудистого эндотелия (особенно в местах поражения стенки атеросклерозом). По-видимому, эффект воздействия статинов на сосудистую стенку проявляется разной степени силы у разных групп статинов и не всегда коррелирует со степенью их гиполипидемического эффекта, что предполагает разный плеiotропный эффект разных групп препаратов ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы.

### **1.2.2 Статины, иммунная система, маркеры воспаления и ХСН**

Процессы воспаления играют важную роль в механизмах развития атеросклероза и его осложнений. Противовоспалительный и иммунодепрессивный эффекты использования статинов описаны многими исследователями и не вызывают сомнений в своей практической значимости, хотя проблема влияния статинов на иммунные механизмы воспалительной реакции при ХСН ишемической этиологии ещё далека от своего полного разрешения [Татенкулова С.Н. и соавт., 2009]. Экспериментально выявлено достоверное снижение силы асептического воспаления на 48% у подопытных мышей, получавших в рацион симвастатин, в ответ на введение в кожу экстракта из ирландского мха по сравнению с мышами контрольной группы [Sparrow С.Н. et al., 2000]. Локальное уменьшение количества макрофагов в сосудистой стенке отмечено и в опытах на кроликах при применении симвастатина и аторвастатина [Alfon J. et al., 1999]. При исследовании макрофагов, инфицированных *Chlamydia pneumoniae*, выявлено снижение их повреждающего эффекта под влиянием приема церивастатина [Kothe H. et al., 2000].



Применение симвастатина у лиц, подвергшихся пересадке сердца, при прочих равных условиях, привело к уменьшению процессов отторжения трансплантата и прогрессирования атеросклероза в сосудах пересаженного сердца [Wenke K. et al., 1997; Southworth M.R., Mauro V.F., 1997]. Следует отметить, что лечение симвастатином начиналось с суточной дозы в 5 мг и, затем, титровалось до достижения целевого уровня ЛПНП у больных в пределах 110 – 120 мг/дл. В этом исследовании биохимические показатели, характеризующие функцию печени и состояние мышц, существенно не различались в зависимости от приема дозы симвастатина.

В своем обзоре Р. Libby отразил суммированные эффекты гиполипидемической терапии на течение экспериментальной атеромы [Libby P., 2001]. Среди описанных на первом месте указывается снижение количества макрофагов и их активности, уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов и лейкоцитарных молекул адгезии, уровня металлопротеиназ, тканевых факторов, продукции кислородных радикалов. Вместе с тем, отмечается повышение образования интерстициального коллагена и гладкомышечных клеток [Sorrentino S., Landmesser U., 2005]. Все это приводит к стабилизации атеромы, укреплению её покрышки и прекращению роста. В современных исследованиях представляются данные о влиянии статинов на увеличение числа клеток-предшественников эндотелиоцитов, что способствует регенерации поврежденного эндотелия и неоваскуляризации в зонах ишемии [Walter D.H. et al., 2002].

Одним из наиболее изученных и прогностически значимых для развития острого артериального сосудистого события является уровень высоко селективного С-реактивного белка (hs-CRP) [Libby P., Ridker P.M., 1999; Rifai N., Ridker P.M., 2001; Lamblin N. et al., 2005].

СРБ – это молекула, распознающая сигналы не только экзогенного, но и эндогенного повреждения, прикрепляется к молекулярным структурам, характерным для патогенов или собственных погибающих клеток. Вне

печени синтез белка может осуществляться нейронами, моноцитами и лимфоцитами, атеросклеротическими бляшками. Идентифицированными лигандами для СРБ являются фосфохолин, фосфоэтанолламин, хроматин, гистоны, рибонуклеопротеины, фибронектин, ламинин, поликатионы. Однако, главные группы этих фосфолипидов у нормальных клеток недоступны для СРП, и он может прикреплять данные молекулы только в поврежденных и апоптотических клетках (Black S., Kushner I., Samols D., 2004). При прикреплении СРП инициирует классический путь через активацию C1q и отложение депозитов C3 компонента комплемента (Suresh M.V. et al., 2006). СРБ вызывает усиление фагоцитоза СРБ-опсонизированных частиц и апоптотических клеток, включая при этом респираторный взрыв и секрецию цитокинов (Black S., Kushner I., Samols D., 2004).

Значимое снижение уровня С-реактивного белка отмечается практически во всех исследованиях с применением статинов [Ridker P.M. et al., 1998; Pasceri V. et al., 2001; Walter D.H. et al., 2001]. Причем, клинический эффект воздействия реализуется даже у пациентов без высокой гиперлипидемии [Ridker P.M. et al., 2001] и проявляется более значимо в случаях с изначально повышенным уровнем С-реактивного белка [Kwak B. et al., 2000; Walter D.H. et al., 2001; Ridker P.M. et al., 2008]. Главным индуктором СРБ является интерлейкин-6. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), опосредованно участвуют в регуляции синтеза этого белка [Шевченко О.П., 2003]. Следует отметить, что в прогнозе развития летального исхода вследствие острой сосудистой патологии и сосудистых осложнений имеет значение не просто конечный результат в виде снижения уровня СРБ, а и те способы, с помощью которых достигнут этот эффект. Так, применение стероидных противовоспалительных препаратов также приводит к снижению уровня СРБ, но, в отличие от статинов, не снижает смертность [Фомин В.В., Козловская

Л.В., 2003]. То же самое наблюдается и при применении аспирина в сравнении с симвастатином [Pascery V. et al., 2001].

Во многих работах показана тесная связь уровня провоспалительных цитокинов с тяжестью клинического проявления ХСН [Ferrari R. et al., 1995; Teasta M. et al., 1996; Torre-Amione G. et al., 1996], особенно ФНО-а [Levine B. et al., 1990]. При развитии ХСН содержание адгезивных молекул, растворимых в крови (sVCAM, sICAM – 1, SP – и sE – селектинов), существенно повышается, что приводит к более легкой миграции лейкоцитов через эндотелий и инфильтрации стенки сосуда нейтрофилами/макрофагами [Hasper D. et al., 1998; Ridker P.M. et al., 2001; Malik I. et al., 2001; Olyveira G.H., 2005]. Применение симвастатина в эксперименте привело к снижению адгезивной способности моноцитов к эндотелию [Lefer A.M. et al., 1999; Scalia R. et al. 2001] через влияние на CD11a, CD18, VLA – 4 [Yoshida M. et al. 2001]. Отмечается тесная связь и взаимозависимость между уровнями ФНО-а, выработкой эндотелиоцитами оксида азота и способности сосудов к эндотелий – зависимой вазодилатации [Goodwin B.L. et al., 2007]. Чем выше уровень ФНО-а, тем хуже способность артерий к эндотелий – зависимой вазодилатации и тем ниже уровень продукции оксида азота через блокировку выработки аргинина и, вторично, eNOS (эндотелий – зависимая NO синтетаза).

Влияние провоспалительных цитокинов на сердечно – сосудистую систему складывается из следующих основных составляющих [Насонов Е.Л. и соавт., 1999]:

1. Отрицательное инотропное действие.
2. Ремоделирование сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов).
3. Нарушение эндотелий – зависимой вазодилатации артериол.
4. Усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры.

Путь реализации воздействия ФНО-а на мышечные элементы лежит через сложную активацию семейства матричных металлопротеиназ (MMPs) [Deschamps A.M., Spinale F.G., 2006], когда активируются ФНО-а растворимые рецепторы [Bradham W.S. et al., 2002] с вторичной активацией протеолитических систем. В результате этого происходит деградация экстраклеточных матричных элементов, мышечная ткань «теряет форму», и происходит дилатация мышцы с нарушением её сократительной функции [Bradham W.S. et al., 2002]. Известен путь, когда идет реализация этого действия в основном через ФНО-а1 растворимый рецептор с последующей активацией матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9) [Porter K.E. et al., 2004]. Ингибирование этого пути возникает при назначении симвастатина [Porter K.E. et al., 2004]. При обследовании 32 пациентов с коронарной болезнью сердца и дислипидемией на фоне 14 недельного приема 20 мг симвастатина и соблюдением гиполипидемической диеты в сравнении с аналогичной группой пациентов, соблюдавших диету и принимавших плацебо, выявлено снижение уровня ФНО-а, MMP-9 и тканевого ингибитора - 1 MMP-9 [Koh K.K. et al., 2002]. Следует отметить, что эффект не зависел от уровня коррекции дислипидемии и наблюдался лишь в группе приема симвастатина. Также, выявлена тесная связь увеличения уровня ФНО-а и нарушения эндотелий – зависимой вазодилатации артериол, реализуемая через нарушение выработки NO-синтаз у пациентов с ХСН [Katz S.D. et al., 1994; Rask-Madsen C. et al., 2003]. На настоящий момент известно 2 ФНО-а растворимых рецептора: ФНО-а1 и ФНО-а2. По данным лабораторных и клинических исследований уровень ФНО-а1 растворимого рецептора является одним из наиболее достоверных по точности и специфичности предикторов неблагоприятного прогноза у больных с ХСН, превосходящих по значению даже ФВ, функциональный класс ХСН, потребление O<sub>2</sub> на максимуме нагрузки [Rauchhaus R. et al., 2000; Pop D. et al., 2007]. Его высокие показатели являются также главным предиктором смерти или

развития ХСН у больных с ОИМ [Valgimigli M. et al., 2005]. Вместе с тем, окончательно роль ФНО- $\alpha$ 1 растворимого рецептора не определена. В эксперименте блокировали ФНО- $\alpha$ 1 растворимый рецептор у разных групп мышей до или после инфаркта миокарда [Monden Y. et al., 2007]. При инактивации рецептора перед инфарктом миокарда получено увеличение выработки металлопротеиназ (ММР-9), снижение фиброза в миокарде и увеличение случаев разрыва миокарда. При инактивации рецептора после инфаркта миокарда получено увеличение степени фиброза миокарда, дисфункции и ремоделирования левого желудочка и уменьшение апоптоза кардиомиоцитов. Во втором случае действие осуществлялось преимущественно через металлопротеиназу (ММР-2).

Интересным также является наблюдение разной реакции уровня интерлейкинов 1,6 и степени ишемической депрессии у мышей мужского и женского пола после ишемии и реперфузии миокарда при блокаде ФНО- $\alpha$ 1 растворимого рецептора [Wang M. et al., 2006]. Отмечено меньшее влияние этого рецептора на производные процессы у мышей женского пола.

В противовес ФНО- $\alpha$ 1 растворимому рецептору – увеличение ФНО- $\alpha$ 2 растворимого рецептора является предвестником более благоприятного прогноза после развития ОИМ; с его ростом связывают гипертрофию неповрежденного миокарда, уменьшение стимуляции выработки интерлейкинов 1 и 6, меньшую дисфункцию и дилатацию левого желудочка [Monden Y. et al., 2007]. Подобные результаты получены при оценке влияния ФНО- $\alpha$ 2 растворимого рецептора в формировании кардиомиопатии у трансгенных мышей [Higuchi Y. et al., 2005]. В эксперименте, при воздействии ФНО- $\alpha$  через 1 растворимый рецептор отмечается усиление гибели кардиомиоцитов, через 2 – уменьшение их гибели [Defer N. et al., 2007]. Вероятно, ФНО- $\alpha$ 2 растворимый рецептор является ограничителем действия ФНО- $\alpha$ 1 растворимого рецептора [Defer N. et al., 2007]. Исходя из вышеизложенного, рост ФНО- $\alpha$  напрямую или опосредованно связан с

прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний в целом и развитием их осложнений [Lee W.H. et al., 2001; Oliveira G.H., 2005].

В процессе изучения плейотропных эффектов статинов выявлена их возможность воздействовать на способность моноцитов прилипать к эндотелию, в том числе – в области крышек атеросклеротических бляшек, что в итоге ведет к стабилизации последних, уменьшению развития острых сосудистых событий и прогрессированию атеросклероза. В атеросклеротической бляшке должен поддерживаться своеобразный баланс между гладкомышечными клетками, укрепляющими стенку бляшки, и макрофагами, активация которых ведет к её росту и разрыву [Weissberg P., 1999]. Гладкомышечные клетки ответственны за выработку интерстициального коллагена, от количества и качества которого, в свою очередь, зависит прочность атеросклеротической бляшки [Amento E.P. et al., 1991]. Применение статинов ведет к снижению активности моноцитов, в том числе адгезивной способности к сосудистому эндотелию [Teupser D. et al., 2001]. В данной работе исследовался церивастатин, аторвастатин и симвастатин. Среди исследуемых клеток фигурируют CD14. В остром эксперименте на крысах установлено снижение экспрессии CD18 и выработки P – селектина [Lefler A.M. et al., 1999]. При сравнении эффектов симвастатина и правастатина, первый препарат проявил более выраженный антиадгезивный эффект, а у крыс не было дислипидемии. Изменение экспрессии и адгезивной способности также описано и для CD11 на фоне приема симвастатина и ловастатина [Weber C. et al., 1997]. Описанный эффект – плейотропный.

Другими биохимическими маркерами развития сердечной недостаточности являются мозговой и предсердный натрийуретические пептиды (МНП, ПНП) или предшественник МНП: NT – pro BNP, C – тип натрийуретического пептида (СНП). Источником ПНП являются предсердия (в меньшей степени – желудочки сердца), МНП – желудочки сердца, СНП –

ткань мозга и эндотелия сосудов [Wilkins M. et al., 1997]. Основным стимулом для повышенной секреции ПНП является перегрузка предсердий, МНП – перегрузка предсердий и напряжение стенок левого желудочка [Globits S. et al., 1998]. Эти пептиды являются физиологическими антагонистами ангиотензина II в отношении стимуляции секреции альдостерона, усилении реабсорбции натрия, повышении сосудистого тонуса. Вместе с тем, ПНП и МНП усиливают проницаемость вен и уменьшают тонус симпатической нервной системы [Андреев Д.А., 2003]. По результатам выполненных исследований, в клинической практике больше учитывается отрицательный результат исследования при выполнении скрининга больных или проведении дифференциального диагноза [McDonagh T. et al., 1998]. Несмотря на то, что в Национальных Рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) [Мареев В.Ю. и соавт., 2007] определение данных показателей рекомендуется «... при возможности», на настоящий момент отсутствует стандартизация используемых методов. В разных методиках определения МНП используются антитела к различным аминокислотным последовательностям МНП, что ведет к разным нормам показателей. К сожалению, четкого соотношения уровня натрийуретических пептидов и определенного функционального класса или стадии ХСН нет. Помимо сердечной недостаточности, уровень натрийуретических гормонов может повышаться при тахикардии, гипертрофии левого желудочка, перегрузке правого желудочка, гипоксемии, инфекции, ишемии миокарда, циррозе печени, дисфункции почек и просто у лиц пожилого возраста, которые, несомненно, обладают большинством из перечисленных причин повышения этих гормонов [Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр), 2009]. Уровень этих гормонов можно рассматривать лишь в динамике для оценки изменений ХСН или учитывать их отрицательную предсказательную ценность.

Таким образом, процессы, связанные с прогрессированием атеросклероза и нарастанием хронической сердечной недостаточности, реализуются в организме примерно через одни и те же патофизиологические пути. Наиболее достоверными биохимическими маркерами прогрессирования ХСН на настоящий момент являются ФНО-а, ФНО-а1 растворимый рецептор и натрийуретические пептиды В-типа (МНП, ПНП, NT – pro BNP). Для диагностики готовности атеросклеротических бляшек к разрыву наиболее доступным и достоверным остаётся в клинической практике определение уровня высокочувствительного СРБ. Анализ литературных данных свидетельствует о наличии большого числа работ, подтверждающих среди различных плеiotропных эффектов статинов их влияние на уровень провоспалительных маркеров.

### **1.2.3 Влияние статинов на гемореологические свойства крови и склонность к тромбообразованию**

Влияние статинов на свертывающую систему крови реализуется как через липидзависимый, так и липиднезависимый пути.

Известно, что у пациентов с гиперхолестеринемией повышается чувствительность тромбоцитов к агрегации [Carvalho A.C. et al., 1974]. Появление сердечной недостаточности и её нарастание также достоверно увеличивает способность к спонтанной агрегации тромбоцитов [Терещенко С.Н. и др., 2002; Мингазетдинова Л.Н. и др., 2003] и росту смертей от тромбоэмболических осложнений [Терещенко С.Н. и др., 2002].

В клинической практике дезагрегационный эффект тромбоцитов достоверно проявлялся через 8 недель на фоне приема 20 мг симвастатина или 40 мг правастатина в сутки [Thompson P.D. et al., 2002]. Эффект статинов, как дезагрегантов, проявляется через улучшение текучести мембран тромбоцитов вследствие снижения в них содержания ЛПНП [Rosenson R.S.,



Tangney C.C., 1998]. С другой стороны, эффекты статинов проявляются через нормализацию функции сосудистого эндотелия и восстановление баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови. Показано под влиянием статинов повышение уровня NO плазмы [Emerson M. et al., 1999; Ignarro L.G. et al., 1999] содержание eNOS в самих тромбоцитах [Tannous M. et al., 1992].

Применение симвастатина приводит к снижению уровня тромбина плазмы крови, чего не наблюдалось при применении аспирина [Szczeklik A., 1999], и к уменьшению объёма эритроцитов в легочном капиллярном ложе, что объясняется снижением уровня липопротеидов в мембране эритроцитов [Pintaric I. et al., 2001].

Одним из установленных свойств статинов (в частности – симвастатина) явилась способность предупреждать постоперационный тромбоцитоз у больных, подвергшихся АКШ. В исследовании, выполненном J.T. Christensen [Christensen J.T., 1999], у больных, получавших 20 мг симвастатина в сутки за 4 недели до проведения АКШ, частота постоперационного тромбоцитоза (400.000 и более клеток) составила 3% против 81% у больных, не получавших симвастатин. Изначальный уровень общего холестерина у больных составлял 6,2 ммоль/л и более, в группе приема статинов этот показатель достоверно снизился.

Другим важным следствием назначения симвастатина и флювастатина является потенцирование снижения гиперкоагуляционного синдрома и стабилизации крышек атеросклеротических бляшек при гиперхолестеринемии, что связано с блокированием выработки тканевого фактора [Ferro D. et al., 1997; Colli S. et al., 1997; Nemerson Y. et al., 1998; Szczeklik A. et al., 1999]. Подобный эффект не наблюдается при применении правастатина [Colli S. et al., 1997].

Влияние статинов на уровень фибриногена плазмы не однозначно, и полученные результаты противоречивы. Например, применение ловастатина в двух исследованиях сопровождалось увеличением на 19% и 24% уровня фибриногена [Beigel Y. et al., 1991; Isaacsohn J. et al., 1994] и на 5% в 12-месячном изучении 260 пациентов [Davidson M. et al., 1997]. Однако, при анализе исследования KAPS выявлено, что, несмотря на незначительное повышение на 7 % уровня фибриногена у пациентов, в течение 3 лет получавших правастатин, это повышение было на 20% ниже, чем в группе плацебо [Salonen R. et al., 1995].

Два других небольших исследования 15 и 35 пациентов не выявили никаких значимых изменений уровня концентрации фибриногена плазмы под влиянием ловастатина [Koppensteiner R. et al., 1990; Koenig W. et al., 1992]. Ряд авторов не обнаружили существенных изменений уровня фибриногена плазмы крови при применении правастатина [Wada H. et al., 1992; Branchi A. et al., 1993; Salonen R. et al., 1995].

Напротив, J. Mayer с сотрудниками зарегистрировали снижение уровня фибриногена у 20 пациентов с гиперхолестеринемией на 10% после 16 недель терапии ловастатином [Mayer J. et al., 1992]. Применение правастатина сопровождалось снижением уровня фибриногена на 7 – 9% в трех небольших исследованиях, продолжавшихся от 10 до 24 недель [Jay R.H. et al., 1993; Avellone G. et al., 1994; Tsuda Y. et al., 1996].

В серии работ по изучению влияния симвастатина на уровень фибриногена не получено однонаправленного результата. В целом было больше данных за нейтральный результат воздействия [Bo M, et al., 1991; Branchi A. et al., 1993; Tsuda Y. et al., 1996; Mitropoulos K. A. et al., 1997]. В указанных исследованиях оценивался эффект симвастатина в когортах численностью от 12 до 111 больных в течение от 10 недель до 2 лет. Вместе с тем, в одной из клинических работ, где 17 пациентов принимали симвастатин в суточной дозе 20 мг в течение 3 месяцев, был описан достоверный,

независимый от уровня снижения холестерина эффект по уменьшению активации протромбина и XIII фактора, деградации фибриногена и инактивации Va фактора [Undas A. et al., 2001]. Результаты влияния флювастатина на уровень фибриногена у больных с гиперхолестеринемией в доступной для обзора литературе не найдены.

Интересные данные получены при оценке дозозависимого влияния аторвастатина на уровень фибриногена плазмы крови. Применение аторвастатина в суточной дозе 80 мг сопровождалось увеличением уровня фибриногена на 46 % у 22 больных с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией [Marais A.D. et al., 1997]. Применение более низкой дозы препарата – 10 мг ежедневно, у 789 больных сопровождалось меньшим увеличением уровня фибриногена в плазме крови – всего на 4 % [Davidson M. et al., 1997]. В другом исследовании, при оценке влияния приема 95 пациентами различных доз аторвастатина (10-80 мг ежедневно) на уровень фибриногена, сообщено об увеличении последнего на 19 % - 24 % [Wierzbicki A.S. et al., 1998]. Данное исследование проводилось без учета генетических особенностей пациентов. В опытах на кроликах с модифицированной гиперхолестеринемией отмечено снижение уровня фибриногена при применении симвастатина и аторвастатина в равных дозах из расчета 2,5 мг/кг в сутки в течение 10 недель [Alfon J. et al., 1999]. Причем, в группе симвастатина получены лучшие результаты.

Неоднозначный эффект воздействия статинов на уровень фибриногена плазмы крови, наличие вероятного дозозависимого эффекта объясняются множеством причин, среди которых достоверно имеют значение пол, гормональный фон, генетические особенности пациентов [Rosenson R.S. et al., 1994; The Writing Group for the PEPI Trial, 1995; Behague I. et al., 1996].

Воздействие приема статинов на фибринолитическую способность плазмы крови также неоднозначно. Реализация воздействия происходит через ингибирование активации PAI-1 (плазминоген 1). Так, применение

симвастатина и аторвастатина привело к достоверному повышению PAI-1 [Davidson M. et al., 1997; Mitropoulos K. A. et al., 1997]. Однако, изучение уровня PAI-1 у больных, принимавших флювастатин, не выявило каких-либо значимых отклонений этого показателя [Bevilacqua M. et al., 1997]. Изучение воздействия ловастатина на уровень PAI-1 показало разнонаправленное воздействие этого препарата на исследуемый показатель в разных исследованиях (как повышение, так и понижение уровня) [Isaacsohn J. et al., 1994; Davidson M. et al., 1997]. Более поздние исследования все же подтверждают мнение об ингибировании экспрессии PAI-1 и повышении уровня тканевого активатора плазминогена tPA [Colli et al., 1997; Bourcier T., Libby P., 2000]. При сравнении фибринолитической активности плазмы в двух группах больных, одна из которых (30 пациентов) получала симвастатин в суточной дозе 20 мг, а вторая (28 пациентов) – аторвастатин в суточной дозе 20 мг в течение 12 месяцев, выявлен больший фибринолитический эффект в группе использования аторвастатина. Следует отметить, что действие препаратов было однонаправленное, но изначальные дозы принимаемых лекарственных средств не эквивалентны. Достоверной разница в подгруппах испытуемых была лишь по уровню D-димера (уровень выше в группе пациентов, принимавших аторвастатин) [Seljeflot I. et al., 2002]. Окончательно воздействие препаратов группы статинов на фибринолиз не определено, хотя больше данных об ускорении фибринолиза [Аронов Д.М., 2008].

Исходя из вышеизложенного, в настоящее время не приходится говорить об однонаправленном воздействии препаратов всей группы статинов на реологические свойства крови. В целом, больше данных об антигиперкоагуляционном эффекте при применении этих лекарственных средств [Rosenson R.S., Tangney C.C. 1998]. Наиболее изучено влияние на реологические свойства крови у препаратов группы симвастатина.

#### **1.2.4 Влияние статинов на функцию миокарда, уровень артериального давления и процессы ангиогенеза**

В ряду плеiotропных эффектов статинов их влияние на функцию миокарда, уровень артериального давления и процессы ангиогенеза представляют особый интерес при использовании этих препаратов у пациентов с признаками хронической сердечной недостаточности и значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Изучение влияния симвастатина на возможность развития гипертрофии левого желудочка в эксперименте на крысах с формированием аортального стеноза показало, что в группе воздействия симвастатином в суточной дозе 40 мг/кг в сравнение с контрольной группой произошло уменьшение  $Cd k4$ , который ответственен за увеличение синтеза белка и увеличение выработки P-27 Kip I, вызывающего торможение продукции белка миоцитами [Lorenzo E. Di et al., 2000]. Аналогичный клинический эффект, полученный J.D. Luo [Luo J.D. et al., 1999] примерно в таком же клиническом эксперименте, авторы связывают с блокированием под влиянием статинов действия ангиотензина II [Luo J.D. et al., 1999; Delbosc S. et al., 2001].

Ретроспективное изучение в течение 4 лет случаев развития пароксизмов фибрилляции предсердий и желудочковых тахикардий в группе больных, с имплантированными по поводу нарушений ритма дефибрилляторами, свидетельствует о достоверном уменьшении частоты развития данных нарушений ритма в группе, получавшей статины и фибраты, в сравнении с контролем [De Sutter J. et al., 2000]. В этом случае были использованы статины разных групп. Частично объяснение этого феномена получено при выполнении экспериментальных работ учеными из Канады [Shiroshita-Tacashita A. et al., 2004; Shiroshita-Tacashita A. et al., 2007]. Применение симвастатина привело к увеличению продолжительности эффективного рефрактерного периода, а также предупреждало развитие фиброза

предсердий за счет подавления экспрессии фактора роста, контролирующего дифференцировку миобластов и фибробластов. В эксперименте на кроликах получено также достоверное снижение уровня вырабатываемого норадреналина [Pliquett R.U. et al, 2003] и ангиотензина II [Gay L. et al., 2005] под влиянием симвастатина.

При изучении уровня артериального давления у больных, получающих статины, отмечен умеренный гипотензивный эффект, связанный с улучшением эндотелиальной функции сосудов [Brookes L. 2002; Strazzullo P. et al., 2006].

Влияние применения статинов на ангиогенез в настоящее время до конца не выяснено [Аронов Д.М., 2008]. В эксперименте на животных и биопсийном материале, полученном в момент эндартерэктомии, выявлено снижение развития сосудов в области атеросклеротических бляшек [Feinstein S.B., 2006; Bondhwani M. et al., 2006; Barbatis C., Kyriakides Z.S., 2007]. Вместе с тем, изучение уровня сосудистого фактора роста, предшественников эндотелиальных клеток, интерлейкина – 8, CD45, CD133, экспрессии E – селектина (как активных участников воспаления и неоангиогенеза) свидетельствует о формировании условий для вероятной активации развития коллатералей [Schomig K. et al., 2006], что подтверждается клиническими данными

При оценке воздействия статинов на работу миоцитов было отмечено возможное их негативное влияние на энергетический обмен клетки в связи с блокированием выработки убихинона. В эксперименте на крысах с моделированной миокардиальной ишемией, которым орально давали правастатин в суточной дозе 2 – 4 мг/кг или симвастатин в суточной дозе 1 – 2 мг/кг, обнаружили некоторое снижение митохондриального дыхания по сравнению с малым ростом такового в контрольной группе исследуемых мышцей [Sato K., Ichihara K. 1995]. Выполненный эксперимент на собаках при формировании острой ишемии миокарда и определении уровня коэнзима

Q10 показал значимое снижение уровня последнего после вызванной 30-минутной лигатурной коронарной ишемии в группе, получавшей симвастатин против контрольной группы и группы собак, получавших правастатин. Животные предварительно в течение 3 недель получали орально плацебо, правастатин в суточной дозе 4 мг/кг или симвастатин в суточной дозе 2 мг/кг [Sato K. et al., 1995]. Примерно такие же результаты получены японскими исследователями при исследовании в подобном же эксперименте для флювастатина, симвастатина и аторвастатина, нейтральные данные получены для правастатина [Ichihara K. et al., 1999]. Эффект относился лишь к липофильным препаратам ГМГ-КоА редуктазы [Sato K., Ichihara K., 2000].

Эти и другие цитируемые исследования выполнены на животных, в условиях моделирования состояния острой ишемии миокарда, при этом использовались относительно большие дозы статинов. Тем не менее, после появления данных результатов встал закономерный вопрос: “Не приведёт ли регулярный приём липофильных статинов к снижению насосной функции ишемизированного миокарда и, соответственно, ухудшению течения заболевания у пациентов с наличием скрытой или явной сердечной недостаточности?” Конечно, частичным ответом на этот вопрос являлись результаты проведенных ранее крупных исследований, где среди обследуемых пациентов, несомненно, были больные с сердечной недостаточностью. Вместе с тем, в печати появились результаты клинических наблюдений за функцией миокарды у пациентов, принимавших липофильные статины.

Так, при обследовании 32 пациентов с нарушением насосной функции левого желудочка на фоне приема 20 мг симвастатина в сутки в течение 12 недель в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании прогрессирование нарушения насосной функции миокарда не было выявлено [de Lorgeril M. et al., 1999]. Значимый вклад в ответ на вопрос, о возможности

снижения насосной функции миокарда при применении липофильных препаратов группы ГМГ-КоА редуктазы (на примере розувастатина), получено после завершения исследования CORONA, где не было отмечено статистически достоверных результатов прогрессирования нарушения насосной функции левого желудочка, хотя участвовавшие в исследовании пациенты изначально имели сниженную фракцию выброса [Kjekshus J., 2007; Athyros V.G. et al., 2008]. По другим статинам подобные исследования на настоящий момент не проводились.

### **1.2.5 Другие плеiotропные эффекты применения статинов**

В период активного изучения эффектов статинов был отмечен ряд явлений, благоприятно влияющих на состояние здоровья и возможность ведения активного образа жизни лицами старшей возрастной группы.

Несомненно важным является констатация факта меньшей подверженности лиц, принимавших статины (симвастатин, ловастатин) к возникновению переломов различной локализации, в том числе, головки бедренной кости у [Comming S.R., Bauer D., 2000; Meir Ch. R. et al., 2000; Wang Ph. S. et al., 2000]. Интересен тот факт, что применение фибратов или больших доз никотиновой кислоты не приводит к подобному эффекту. Применение симвастатина у женщин в постменопаузальный период достоверно привело к увеличению плотности костей позвонков, таза, конечностей по сравнению с контрольной группой пациентов [Edwards S.J. et al., 2000]. Реализация эффекта снижения риска возникновения переломов предположительно происходит за счет стимуляции выработки белка: 2 – фактора роста пролиферации и созревания остеобластов и формирования костной ткани [Mundy G., et al., 1999; Comming S.R., Bauer D., 2000].

Другое сообщение, позволяющее применять статины у лиц пожилого и старческого возраста, свидетельствует о меньшей частоте развития болезни



Альцгеймера и старческой деменции при использовании статинов. При этом речь идёт о нелипидном механизме действия препаратов, связанном с их антиоксидантным действием [Shoenfeld Y. et al., 2001]. Возможно, также, проявление у статинов нейропротективного эффекта, которое происходит за счет снижения уровня ФНО- $\alpha$ , вносящего существенный вклад в развитие ишемического некроза тканей мозга [Huang Z. et al., 1994]. Применение статинов приводит к снижению риска развития негеморрагических инсультов, особенно с нефатальным исходом [Crouse J.R. et al., 1997; Ross S.D. et al., 1999; Schwartz G.G. et al., 2001]. Вместе с тем, при исследовании взаимосвязи снижения уровня общего холестерина без применения статинов, например – диетой, и риска развития инсульта не было обнаружено никакой зависимости [Buchwald H. et al., 1990], а при использовании фибратов риск развития церебральных осложнений даже увеличивался [A co-operative trail ..., 1978].

При всестороннем изучении клинических эффектов длительного применения симвастатина было отмечено отсутствие его влияния на сон [Keech A.C. et al., 1996] и настроение [Wardle J. et al., 1996]. Не выявлено неблагоприятного влияния симвастатина на прозрачность хрусталика глаза, что очень важно для людей пожилого и старческого возраста [Harris M.L. et al., 1995].

При анализе различных эффектов применения симвастатина было обращено внимание на возможность растворения желчных камней при сочетании приема 20 мг симвастатина с 750 мг урсодезоксихолевой кислоты в сутки в период не менее 6 месяцев [Васюк Ю.А. и соавт., 2006].

Анализ возможности влияния различных статинов на рост и развитие процесса неоваскуляризации опухолей в эксперименте вселяет определённые оптимистические надежды. Так, применение церивастатина в больших дозах способствовало снижению роста и процесса неоваскуляризации при раке лёгких [Weis M. et al., 2002]. Использование симвастатина, ловастатина и

правастатина избирательно блокировало лейкемические клетки роста [Newman A. et al., 1997], причём ловастатин вообще усиливал апоптоз различных опухолевых клеток [Dimitroulakos J. et al., 1999; Macaulay R.J. et al., 1999].

### **1.3 Результаты ретроспективного анализа применения статинов в пожилом и старческом возрасте**

Проблемы возникновения, особенностей развития и исходов хронической сердечной недостаточности у лиц старческого возраста (75 – 89 лет) мало изучены в настоящее время, а исследования по этой теме и, тем более, заранее спланированные, с определенными конечными точками, редки [Krumholtz H.M. et al., 2000, Varuch L. et al., 2004]. В зарубежных публикациях группа, обозначаемая как «elderly», включающая пациентов в возрасте 65 лет и старше, обычно входит в общую выборку обследуемых больных. В отечественной литературе публикации по разделу течения ХСН у лиц старшей возрастной группы редки [Малинова Л.И. и соавт., 2005, Ситникова М.Ю. и соавт., 2005].

Вопрос влияния статинов на течение хронической сердечной недостаточности в старческом возрасте практически не освещен в современных исследованиях. В основном это ретроспективные наблюдения зарубежных авторов, среди которых следует отметить национальную выборку системы управляемой медицины Medicare, включающую данные о 54960 больных 65 лет и старше. Пациенты были выписаны с основным диагнозом СН с апреля 1998 года по июнь 2001 года и не имели противопоказаний к применению статинов. Из них лишь 16,7% при выписке принимали препараты этой группы. При оценке риска развития летального исхода через 1 и 3 года у данных пациентов отмечено статистически значимое снижение относительного риска смерти на 20% и 18%

соответственно годам наблюдения [Foody J.M. et al., 2006]. Подобные результаты получены и в одном из Канадских обсервационных исследований, в которое были включены пожилые пациенты в возрасте 66 – 85 лет без сопутствующих онкологических заболеваний [Ray J.G. et al., 2005].

Косвенные данные о профилактической роли симвастатина в развитии ХСН получены при вторичном анализе исследования 4S для больных с постинфарктным кардиосклерозом. Риск развития ХСН для этой группы больных был на 23% ниже, чем в контрольной группе [Kjekshus J., 1997; Ольбинская Л.И., 2006].

За 5 летний период наблюдения у больных, перенесших инфаркт миокарда и получавших симвастатин, сердечная недостаточность развилась в 8,3% случаев, а в контрольной группе – в 10,3% случаев [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994]. У больных с уже имеющейся сердечной недостаточностью и получавших симвастатин, по результатам этого наблюдения, смертность составила 22,5% по сравнению с группой контроля – 31,9%.

Оптимистичный результат получен при повторной оценке результатов исследования ELLIT II, в котором из 3152 пациентов с симптоматической ХСН 13% получали статины (конкретные группы статинов не указаны). Уровень летальности, связанный с прогрессированием ХСН, снизился с 17,6% до 10,6% в группе, принимавшей статины. Причем, эффект не зависел от степени снижения общего холестерина плазмы крови, что косвенно указывает на проявление, в данном случае, плеiotропных свойств препарата [Ольбинская Л.И., 2006]. Аналогичные выводы сделаны по результатам исследований CARE [Lewis S.J. et al., 1998] и LIPID [LIPID Study Group, 1998].

При исследовании 1263 пациентов старшей возрастной группы с использованием симвастатина отмечено снижение на 28,5% риска развития острых сосудистых событий для лиц старше 65 лет; эффект не зависел от

пола обследуемых [Heart Protection Study Collaborative Group, 2002]. В целом, по результатам исследования HPS, в котором участвовало более 20 тысяч человек, при применении симвастатина в суточной дозе 40 мг в течение 6 лет произошло снижение риска смерти от любых причин на 12%, а коронарная смертность уменьшилась на 17%. Риск первичного нефатального инфаркта миокарда в группе больных, принимавших симвастатин, уменьшился на 38%, ишемического инсульта – на 27%. Профилактический эффект симвастатина не зависел от исходного уровня липидов крови и чувствительности к терапии симвастатином [Heart Protection Study Collaborative Group, 2002]. При наблюдении после выписки за 7220 пациентами, у которых при проведении коронароангиографии был выявлен коронарный атеросклероз с сужением сосуда на 70% и более, был выполнен анализ смертности, который выявил большее её снижение в группе пациентов в возрасте 80 лет и старше, чем в категориях лиц до 65 лет и от 65 до 79 лет [Maucos C.A.A. et al., 2002].

Опубликованы результаты вторичного анализа исследования PROVE IT – TIMI 22, включившего 4162 больных, леченых аторвастатином или правастатином, поступивших в клинику по поводу ОКС, в дополнение к стандартной терапии. Ретроспективная оценка госпитализаций по поводу СН в период от 1 до 24 месяцев после рандомизации и выписки из стационара выявила достоверное снижение необходимости в госпитализации по поводу СН при приеме пациентами 80 мг аторвастатина по сравнению с 40 мг правастатина [Scirica V.M. et al., 2006]. Эффект был объяснен большим снижением уровня мозгового натрийуретического пептида при приеме 80 мг аторвастатина по сравнению с 40 мг правастатина. Вместе с тем, применение 20 мг аторвастатина у пациентов с СН неишемического генеза и ФВ<35% привело к достоверному увеличению ФВ и снижению конечного систолического и диастолического размеров ЛЖ [Sola S. et al., 2006]. Улучшение функции сердечной мышцы отмечено в экспериментах и для симвастатина [Pliquett R.U. et al., 2003].

Одной из наиболее интересных работ по изучению влияния статинов на развитие и течение сердечной недостаточности у лиц старше 80 лет, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда, является работа W.S. Aronov и C. Ahn [Aronov W.S., Ahn C., 2002]. По результатам наблюдения за 1410 пациентами в течение 3 лет, частота развития сердечной недостаточности в группе больных, принимавших статины, составила 31%, тогда как в группе контроля – 42%. Частота развития таких конечных точек, как летальный исход и нефатальный инфаркт миокарда в контрольной группе составила 72%, а в группе вмешательства – 46%.

Но все ли так хорошо при использовании статинов вообще и у лиц с ХСН старческого возраста в частности? В исследовании PROSPER, которое включало в себя лиц старше 70 лет с уровнем ОХС от 4,0 до 9,0 ммоль/л, применение правастатина в дозе 40 мг/сутки (2891 пациент – группа вмешательства и 2913 пациентов – группа плацебо) отмечено снижение риска смертности от ИБС на 24%, без достоверного снижения риска развития инсультов и транзиторных ишемических атак. Также в этом исследовании отмечено увеличение риска опухолевых заболеваний на 25% (заболевание легких – 16 случаев) в группе, принимавшей правастатин [Shepard J. et al. 2002]. Следует оговориться, что все дальнейшие исследования различных статинов не показали рост онкопатологии в группах вмешательства, а анализ количества курящих пациентов в подгруппах в исследовании PROSPER не проводился [Арутюнов Г.П., 2003]. В исследовании MRFIT отмечено, что при снижении ОХС менее 160 мг % риск смерти от раковых заболеваний составляет (+) 18% против (-) 5 % при ОХС более 240 мг % [Агеев Ф.Т., 2003]. Анализ заболеваемости и смертности среди 32.000 пациентов, выполненный Американской ветеранской администрацией, показывает снижение риска смерти от ХСН на фоне приема статинов всего на 10%, хотя эффект проявляется уже через 3 – 4 месяца лечения и сохраняется на протяжении всего периода лечения [Мареев М.Ю., 2006]. Ретроспективное

популяционное исследование канадских ученых оценивало фатальные исходы и риск развития острых инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения за 7 летний период наблюдения 1146 больных, принимавших статины, против 27682 больных с ХСН без приема препаратов данной группы. Средний возраст участников исследования составил 76,5 лет (пациенты от 66 до 85 лет).

По результатам исследования, удалось получить данные о положительном влиянии статинов на снижение риска смерти, но влияние препаратов на риск развития нефатальных инфарктов и инсультов не доказан [Овчинников А.Г., 2005]. В 1992 г. С.Г. Шахиджановой было выполнено исследование по оценке связи уровня ОХС и течения ХСН. В работе достоверно отмечено снижение уровня ОХС на фоне прогрессирования функционального класса сердечной недостаточности от 5,9 ммоль/л в среднем при I функциональном классе до 3,7 ммоль/л у пациентов IV функционального класса [Мареев М.Ю., 2006]. Причем, смерть от прогрессирования ХСН при уровне ОХС – 5,1 ммоль/л составил 33%, а при среднем уровне ОХС – 2,8 ммоль/л исход от прогрессирования ХСН составил уже 76%. Конечно, низкий уровень ОХС соответствует более высокому функциональному классу больных ХСН или пациентам с циррозом/фиброзом печени с вторичным нарушением её функции. Так же следует отметить относительно небольшое число случаев фатальных исходов (всего 56), подвергшихся анализу в этом исследовании [Мареев М.Ю., 2006]. Достоверное снижение уровня ОХС с ростом функционального класса ХСН аналогично было представлено в работе Н.Ю. Воеводина в 1998 году [Арутюнов Г.П., 2003].

Выполненные исследования за рубежом так же указывают на то, что у больных с ХСН II Б – III стадии, особенно при развитии кардиального цирроза печени, уровень ОХС может снижаться и это может быть одним из предикторов неблагоприятного прогноза заболевания [Horwich B. et al., 2002; Rauchhaus M. et al., 2003; Thomas H. et al., 2005]. Уровень ОХС, при котором

целесообразно воздержаться от лечения статинами у больных с ХСН на настоящий момент, определен в 3,2 ммоль/л и менее [Haehling S. et al., 2004]. Вероятно, этот уровень ОХС созвучен с минимальной суточной потребностью организма в холестерине, которая составляет 1 г и может вырабатываться эндогенно печенью, кишечником, кожей при сохранении нормальной функции этих органов и тканей [Кольман Я., Рем К.-Г., 2000]. При изучении смертности у больных с ХСН в зависимости от уровня общего холестерина, не получавших статины, получена обратно – пропорциональная зависимость. Повышенный уровень общего холестерина ассоциируется с уменьшением уровня общей смертности у больных с ХСН; так, смертность у больных с ХСН и уровнем ОХС менее 151 мг/дл составляла 16,6%, а у больных с ХСН и уровнем ОХС более 235 мг/дл составляла 7,4% [Horvich T.V. et al., 2002; Velavan P. et al., 2007].

Следует отметить, что во всех крупных исследованиях, посвященных назначению статинов, приоритетным показанием для их назначения, прежде всего, было изучение эффектов, связанных со снижением уровня ОХС плазмы крови при первичной или вторичной профилактике ИБС и острых сосудистых событий.

На многие вопросы должны были быть получены ответы после анализа двойного слепого плацебо контролируемого исследования «CORONA», которое завершилось в 2007 году [Kjekshus J., 2007]. Средний возраст пациентов составил 73 года, возраст 75 лет и старше регистрировался у 41% больных. Обязательным критерием включения было клиническое проявление ХСН ишемической природы и сниженной систолической функцией ЛЖ (<40%). Больным группы исследования назначался розувастатин в суточной дозе 10 мг, контрольная группа, получавшая плацебо, состояла из 2497 человек. Период наблюдения – 36 месяцев. По результатам исследования отмечено достоверное уменьшение случаев госпитализаций, обусловленных прогрессированием ХСН. Расхождение случаев развития летальных исходов

от осложнений сердечно – сосудистых заболеваний, частоты развития нефатального инфаркта миокарда или инсульта было достоверным лишь до 12 месяцев наблюдения и оказалось не достоверным по окончании исследования. Клиника течения заболевания, частота обращений к медицинскому персоналу по поводу прогрессирования ХСН и необходимость в госпитализации была ниже у больных исследуемой группы. Данные результаты сопровождались достоверным снижением уровня ЛПНП и СРБ плазмы крови. Отмена препарата в группе контроля в связи с развитием побочных эффектов была выше, чем в группе исследования.

К сожалению, выполненное исследование не дает ответа на следующие вопросы: как изменится состояние больных с ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, поскольку таких пациентов в старческом возрасте большинство [Агеев Ф.Т. и соавт., 2004]. Можно ли эти результаты переносить на другие препараты класса статинов, так как известных работ, направленных на сравнение плеiotропных эффектов различных препаратов данной группы лекарственных средств, в доступной для анализа литературе не отмечено? Данные вопросы остаются открытыми на настоящий момент для исследователей и практических врачей.

Таким образом, от момента изобретения препаратов группы статинов до настоящих дней накоплен значительный фактический материал, отражающий липидзависимые и липиднезависимые результаты применения этих лекарственных средств. Плеiotропные эффекты использования препаратов неоднородны, линейной зависимости улучшения всех “положительных” эффектов от применения статинов при наращивании дозы препаратов также не получено. На настоящий момент наиболее изученным лекарственным средством группы статинов является симвастатин, теоретически способный оказывать положительное влияние на течение ХСН у лиц старческого возраста и не ухудшать прогноз других заболеваний у данной категории больных. Это послужило основанием для изучения клинического состояния



больных с оценкой эффектов методами лабораторного и инструментального исследования применения небольших доз симвастатина у лиц старческого возраста с ИБС, страдающих ХСН.

Запланированное исследование впервые ставит своей целью оценить результаты комплексного клиничко – лабораторного исследования воздействия малых доз симвастатина на больных с ИБС, осложненных ХСН, преимущественно с сохраненной систолической и нарушенной диастолической функцией миокарда, значимым поражением атеросклерозом сосудистого русла. С учётом использования небольших доз симвастатина предполагается получить больше липиднезависимый эффект от приема препарата, хотя заблаговременно оценить степень гиполипидемического эффекта симвастатина в суточной дозе 20 мг на лиц старческого возраста не представляется возможным, а литературные данные по настоящему вопросу в доступной для анализа литературе не обнаружены.

Избранная для наблюдения группа пациентов является достаточно однородной и организованной; включает в себя ветеранов Великой Отечественной Войны, мужчин и женщин в возрасте от 75 до 89 лет, находящихся под постоянным наблюдением врачей в специализированном комплексе “стационар - поликлиника” и получающих стабильную круглогодичную медицинскую помощь без ограничения возможностей в получении медицинских препаратов и проведении высокотехнологичных методов исследования.

С учетом возраста пациентов и времени наступления предполагаемого эффекта от применения препарата по литературным данным, срок наблюдения в 12 месяцев для оценки клинического эффекта является достаточным.

Проведенный поиск литературных источников аналогов подобному трайлу по поставленным задачам, возрасту исследуемого контингента,

объёму клинико-лабораторного контроля положительных результатов не выявил.

Даже в случае приостановки прогрессирования заболевания и сохранении функциональных возможностей пациентов в группе вмешательства по сравнению с группой сравнения без появления тяжелых побочных эффектов использования симвастатина в фиксированной дозе 20 мг в сутки, результат проведенной работы можно будет считать положительным, так как сохранение функциональных возможностей у людей старческого возраста позволяет им чувствовать себя вне оторванности от окружающей их жизни, уменьшить физическую, психологическую и материальную нагрузку у членов их семьи, снизить объём средств социальной защиты и государства на обслуживание этих пациентов, что очень важно в период глобального постарения населения и увеличения числа лиц с хронической сердечной недостаточностью во всем мире.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Описание организации клинического исследования**

**Тип исследования:** открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование влияния ингибитора ГМК-КоА-редуктазы – симвастатина – в фиксированной суточной дозе 20 мг на суррогатные и конечные точки течения ХСН у больных старческого возраста. Период наблюдения – 12 месяцев. Промежуточный клиническо – лабораторный контроль выполнялся на 3 месяце наблюдения. Оценивалась динамика функционального класса ХСН, стенокардии, вазодвигательной функции сосудистого эндотелия, состояния сосудистой стенки, плазменного звена свертывающей системы крови, показателей иммунной системы, уровня апоптоза иммуноцитов, уровней ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  1 растворимого рецептора, СРБ, NO плазмы и способность вырабатывать NO моноцитами, лабораторные показатели в зависимости от применения симвастатина в фиксированной дозе 20 мг в сутки. Исследования выполнялись в условиях стационара и проводилось на базе 1 терапевтического отделения (кардиология) Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя для ветеранов войн.

#### **Критерии включения:**

1. Возраст пациента 75 лет и старше
2. Наличие хронической сердечной недостаточности II (А или В) стадии, II или III функционального класса по классификации ОССН (2002)
3. Согласие на участие в исследовании и заполнение формы информированного согласия
4. Отсутствие критериев исключения

**Критерии исключения (на момент начала исследования или возникшие в ходе его проведения):**

1. Острое сосудистое событие (до 3 месяцев до начала исследования)
2. Онкологическое заболевание в анамнезе до 5 лет
3. Хроническая сопутствующая патология с органной недостаточностью более 2 степени (хроническая почечная, печеночная, дыхательная недостаточность)
4. Анемия любого генеза с уровнем гемоглобина менее 110 г/л
5. Тиреотоксикоз или гипотиреоз в стадии декомпенсации
6. Тяжелые ментальные расстройства или психические заболевания
7. Известные аллергические реакции на симвастатин
8. Индекс массы тела менее 18,5
9. Уровень ОХС менее 3 ммоль/л
10. Наличие атрио-вентрикулярной блокады более 1 степени
11. Отказ больного от дальнейшего продолжения исследования

### **2.1.1 Схема исследования**

Методом сплошной выборки за период с 01.01.2005 по 01.01.2007 года из числа всех госпитализированных в отделение больных в соответствии с критериями включения/исключения было отобрано 212 пациентов. Все пациенты подписали форму информированного согласия (Приложение 1) на участие в данном исследовании. Методом простой рандомизации, с использованием генератора случайных чисел, пациенты были разделены на две группы: группу вмешательства (группа 1), куда вошли 109 больных и группу контроля (группа 2), в которую было включено 103 пациента.

Для каждого больного исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе пациентам обеих групп осуществлялось базисное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Оно включало:

клинический осмотр и оценку состояния больного с определением стадии и функционального класса ХСН, функционального класса стенокардии; Эхо-ДКГ, пробу с реактивной гиперемией (ЭЗВД) плечевой артерии, измерение толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) сонных артерий, оценку дифференциации слоёв «интима-медиа-адвентиция» сонных артерий, оценку динамики появления и развития атеросклеротических бляшек сонных артерий; лабораторную оценку динамики липидного спектра, уровня креатинина, АсТ, АлТ, общей КФК, объёма эритроцитов (МСV), высоко чувствительного С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а), 1 растворимого рецептора к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-а 1 растворимый рецептор), показателей плазменного звена свертывающей системы крови, клеточного и гуморального звена иммунограммы, уровня апоптоза иммуноцитов, уровня стойких метаболитов оксида азота плазмы и способность культивированных моноцитов вырабатывать оксид азота спонтанно и в ответ на стимуляцию.

В этот же период всем больным стандартизовалась медикаментозная терапия по поводу ХСН в соответствии с рекомендациями ОССН 2002 (ингибиторы АПФ, селективные В-адреноблокаторы, мочегонные, блокаторы альдостерона, сердечные гликозиды). На этом же этапе больным испытываемой группы к лечению добавляли симвастатин в фиксированной дозе 20 мг после ужина. После выписки из стационара больные продолжали лечение, рекомендованное врачами отделения, и наблюдались врачами поликлиники госпиталя ветеранов войн города Челябинска. Особое внимание уделялось возможности появления побочных эффектов в виде миопатии или рабдомиолиза. В случае появления необъяснимой слабости, боли в мышцах, животе у больных, получающих симвастатин, выполнялся внеплановый контроль уровня АсТ, АлТ, КФК с последующим решением вопроса о возможности продолжения лечения.

Через 3 и 12 месяцев от первичного обследования больные обеих групп повторно госпитализировались в стационарные отделения госпиталя, где им вновь проводились первоначально выполненные исследования. Дизайн исследования отражен на рисунке 1.

Врачи, проводящие обследование больных, не были информированы о принадлежности пациента к определённой группе. План исследования и стандартизованная форма регистрации показателей динамики состояния больных были одобрены этическим комитетом ВПО ГОУ “ЧелГМА Росздрава” 2007 г.

### **2.1.2 Изучаемые исходы заболевания**

#### 1. Клинические точки:

- наступление летального исхода основного заболевания
- развитие острого сосудистого события (инфаркт, инсульт, острый артериальный или венозный тромбоз, разрыв сосудистой стенки)
- прогрессирование функционального класса ХСН
- прогрессирование функционального класса стенокардии

#### 2. Лабораторные показатели:

- динамика уровня ФНО-а и ФНО-а 1 растворимого рецептора
- изменение уровня стойких метаболитов NO плазмы и способности культивированных иммунцитов вырабатывать NO
- динамика уровня СРБ, липидного спектра, общей КФК, уровня креатинина и его клиренса, объёма эритроцитов, показателей плазменного звена свертывающей системы крови

#### 3. Инструментальные показатели:

- динамика показателей Эхо-ДКГ (систолической и диастолической функции сердца, размеров полостей, толщины стенок миокарда, скоростных показателей движения потоков крови в сердце, давления в

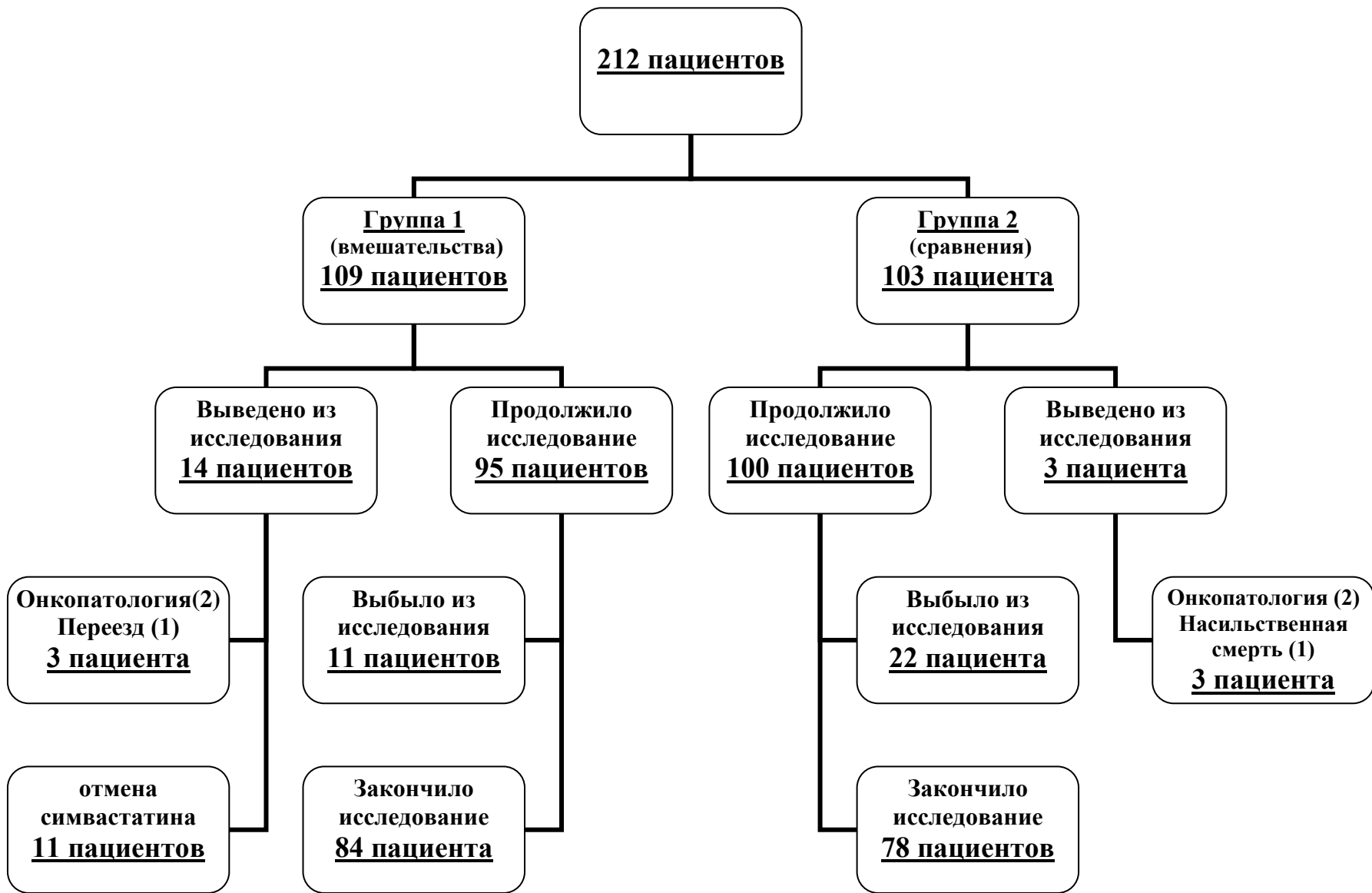


Рисунок 1. Дизайн исследования

- легочной артерии)
- динамика состояния сосудистой стенки общих сонных артерий (ТКИМ, дифференциация слоёв, наличие атеросклеротических бляшек и динамика их размеров)
  - показателей эндотелий – зависимой вазодилатации сосудов (на примере плечевой артерии).

Конечной точкой в данном исследовании считалось наступление летального исхода вследствие прогрессирования основного заболевания или развитие острого сосудистого события.

Нулевая гипотеза: применение симвастатина в фиксированной дозе 20 мг в сутки не влияет на изучаемые результаты. Альтернативная гипотеза: применение симвастатина в суточной дозе 20 мг изменяет изучаемые исходы (двусторонняя).

## **2.2 Клиническая характеристика больных**

В основу работы положены результаты обследования и лечения 212 больных с хронической сердечной недостаточностью за период с 01.2005 по 01.2008 года. Диагноз хронической сердечной недостаточности у всех больных, участвовавших в исследовании, был подтверждён наличием клинических симптомов заболевания, результатами инструментальных методов исследования (Р-графия лёгких, Эхо-ДКГ, УЗИ абдоминального отдела). Все больные перед включением в исследование были тщательно обследованы для выявления случаев исключения. Проводимое лечение откорректировано в соответствии с рекомендациями ВНОК для лечения пациентов с ИБС и ХСН; декомпенсированные больные “переведены” в стадию компенсации. Предварительное применение у пациентов препаратов



группы статинов, фибратов и больших доз никотиновой кислоты было исключено.

Из 212 больных, прошедших первичное обследование, после окончания исследования в итоговый реестр было включено 195 (95 пациентов в группе вмешательства (группа 1) и 100 пациентов в группе сравнения (группа 2)). В течение 12 месяцев наблюдения за больными были получены следующие результаты: из исследования было выведено 17 больных (из группы сравнения 3 больных, из группы дополнительного назначения симвастатина – 14 больных, из них 11 в связи с отменой симвастатина). Среди причин исключения из исследования в группе сравнения отмечались следующие: насильственная смерть (1 пациент), обнаружение онкопатологии (2 пациента, в виде заболевания поджелудочной железы и заболевание предстательной железы) в период наблюдения за больными. В группе дополнительного приема симвастатина одна из больных переехала в другой город для дальнейшего проживания, а у 2 больных также была обнаружена онкопатология (заболевание легкого и заболевание кишечника). У 9 больных группы назначения симвастатина появились клинические симптомы или отклонения результатов лабораторных исследований, расцененные как проявление побочных эффектов приёма симвастатина (все появившиеся нежелательные явления ранее уже были описаны в литературе и аннотациях к препаратам). 2 пациента немотивированно отказались от приема препарата. Среди причин в случаях отмены препарата отмечено 2 случая повышения уровня общей КФК до 3 норм без клиники миопатии, миалгии и повышения уровня креатинина. Симвастатин был отменён в связи с малоизученностью вопроса у пациентов старческого возраста с проявлениями ХСН. При контроле показатели общей КФК нормализовались в пределах 5 – 12 дней наблюдения. В одном случае у пациента отмечено развитие констипации. Ещё в одном из случаев у пациента развился аллергический дерматит. В 5 случаях пациенты отказались от приема симвастатина в связи с развитием

или усилением общей слабости, появлением миалгий без повышения уровня общей КФК, болей в животе. После отмены препарата все вновь появившиеся жалобы исчезли.

Основные характеристики больных в исследуемых группах, включенных в исследование и окончательную статистическую обработку, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов в исследуемых группах по полу, возрасту и индексу массы тела

Показатели	Пол		Ср. возраст (годы) Me (25-75%)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) Me (25-75%)
	м	ж		
Группа 1 (n=95)	72	23	80,6 (79,0 – 82,0)	27,9 (25,3 – 31,1)
Группа 2 (n=100)	66	34	81,6 (80,0 – 83,0)	27,0 (24,0 – 29,2)
Достоверность различий	p = 0,13	p = 0,18	p = 0,27	p = 0,14

Различия между группами рассчитаны методом определения U-критерия Манна – Уитни.

Как видно из представленной таблицы, сравниваемые группы больных существенно не различались по полу, возрасту и индексу массы тела. Средний возраст исследуемых больных составил 81 год; по половому составу преобладали мужчины.

У всех наблюдаемых пациентов была диагностирована хроническая сердечная недостаточность по стадиям и функциональному классу в соответствии с классификацией ОССН (2002). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика стадии и функционального класса ХСН у пациентов в исследуемых группах

Показатели	стадия ХСН				ф. кл. ХСН			
	IIА		IIБ		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа 1	80	84%	15	16%	29	31%	66	69%
Группа 2	81	81%	19	19%	32	32%	68	68%
Достоверность различий между группами	p = 0,45				p = 0,93			

Примечание: статистическая значимость межгрупповых различий (p) представлена критерием  $\chi^2$ .

На основании представленных результатов, различия между больными группы вмешательства и группы сравнения по стадии и функциональному классу ХСН не достоверны. У основной части исследуемых больных регистрировалась 2А стадия заболевания и преимущественно 3 функциональный класс ХСН. Больные начальной стадии ХСН (I стадия) и её финальной стадии (III стадия) в исследование не включались.

В изучаемой популяции больных старческого возраста часто встречаются сопутствующие заболевания, которые могут косвенно влиять на функциональное состояние исследуемых больных. Клиническая характеристика пациентов в изучаемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3

## Клиническая характеристика пациентов в исследуемых подгруппах

Показатели	Группа 1		Группа 2		p
	Абс.	%	Абс.	%	
1. ИБС (стенокардия)	88	93%	84	84%	0,053
- Постинфарктный кардиосклероз	48	51%	36	36%	0,4
- Аневризма ЛЖ	4	4%	6	6%	0,58
- Постоянная форма фибрилляции предсердий	32	34%	46	46%	0,32
- Желудочковая экстрасистолия	18	19%	16	16%	0,1
- Наджелудочковая экстрасистолия	7	7%	8	8%	0,98
- Кардиостимулятор	4	4%	6	6%	0,57
2. Артериальная гипертензия	86	91%	85	85%	0,34
3. Сахарный диабет 2 типа	17	18%	14	14%	0,58
4. Хроническая обструктивная болезнь легких	23	24%	33	33%	0,19
5. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	39	41%	32	32%	0,17
6. Деформирующий полиостеоартроз суставов нижних конечностей	37	39%	35	35%	0,55

Примечание: статистическая значимость межгрупповых различий (p) представлена критерием  $\chi^2$ .

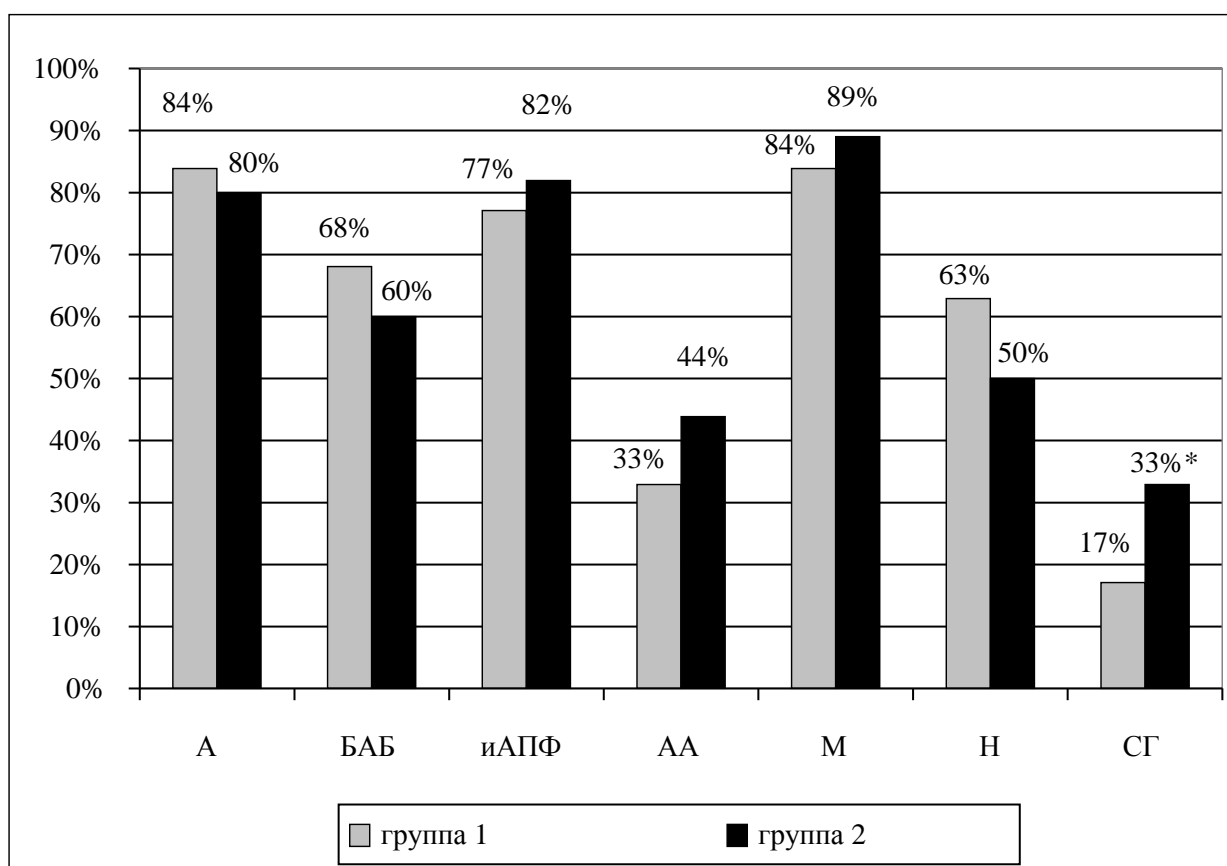
Данные результаты свидетельствуют о наличии у большинства больных сочетания ИБС с артериальной гипертензией, как основных причин развития

ХСН. ИБС у больных проявлялись либо стенокардией напряжения 2 – 3 функционального класса, либо нарушениями ритма работы сердца в виде постоянной формы фибрилляции предсердий, суправентрикулярными или желудочковыми экстрасистолами. Больные с нарушениями атрио - вентрикулярной проводимости более 1 степени в исследование не включались. 51% пациентов в группе вмешательства и 36% исследуемых больных в группе контроля перенесли один или несколько инфарктов миокарда. У 18% больных группы 1 и у 14% группы 2 был диагностирован сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации.

С учетом сочетания основных заболеваний, приведших к развитию ХСН у обследуемых пациентов, с ХОБЛ (24% группа вмешательства и 33% группа сравнения), облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (41% группа вмешательства и 32% группа сравнения) и деформирующим полиостеоартрозом суставов нижних конечностей (39% группа вмешательства и 35% группа сравнения), а так же – плохо учитываемой повышенной метеочувствительностью пациентов исследуемого возраста, заставило отказаться от проведения рекомендуемой пробы 6-минутной ходьбы для оценки динамики состояния функционального класса у обследуемых пациентов. При анализе частоты встречаемости вышеперечисленных заболеваний в каждой группе достоверные различия не выявлены. В целом, по структуре выявленной сопутствующей патологии, обследованные больные не отличались от больных с ХСН пожилого и старческого возраста, участвовавших в других исследованиях в нашей стране [Соломахина Н.И., 2009].

Все пациенты до момента наблюдения получали медикаментозную терапию для лечения основного заболевания и хронической сердечной недостаточности в соответствии с рекомендациями ВНОК/ОССН. Основными используемыми группами препаратов были: Б-адреноблокаторы (бисопролол в средней суточной дозе 5 мг), ингибиторы АПФ – (эналаприл в

суточной дозе 5 – 20 мг), СГ (сердечные гликозиды - дигоксин в суточной дозе 0,125 – 0,25 мг), антагонисты альдостерона (вераширон в суточной поддерживающей дозе 25 мг), мочегонные (гипотиазид в суточной дозе 12,5 – 25 мг), ацетилсалициловая кислота (аспирин в суточной дозе 125 мг), нитраты (изосорбида моно- и ди- нитраты в суточной дозе 20 – 40 мг). Частота использования препаратов различных групп представлена на рисунке 2.



Примечание: А – аспирин, БАБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АА – антагонисты альдостерона, М – мочегонные, Н – пролонгированные нитраты, СГ – сердечные гликозиды  
 $p < 0,05$  (статистическая значимость межгрупповых различий представлена критерием  $\chi^2$ ).

Рисунок 2. Частота использования препаратов различных групп у исследуемых пациентов.

Как видно из таблицы, достоверные различия при назначении лекарственных препаратов по поводу ХСН отмечались лишь по группе сердечных гликозидов. Данное отличие связано с отсутствием возможности лечения больных лишь препаратами группы Б-адреноблокаторов. Среди показаний к назначению небольшой дозы сердечных гликозидов было: наличие тахисистолической формы мерцательной аритмии с невозможностью уредить ритм желудочков Б-адреноблокаторами, склонность к гипотонии (по 1 случаю в каждой группе), бронхообструкция. Частота назначения других лекарственных препаратов в группах была примерно одинаковой и соответствовала рекомендациям ВНОК по лечению больных с ХСН. Пролонгированные нитраты назначались лишь больным ИБС с 3 функциональным классом стенокардии при сохранении приступов после назначения базисных препаратов.

Дополнительно к назначенному лечению больные группы вмешательства получали симвастатин в суточной дозе 20 мг. Контроль приёма медикаментов осуществлялся методом опроса пациентов по телефону, а также участковыми врачами госпиталя при выписке очередного бесплатного рецепта. Пациенты группы сравнения продолжали получать стандартную терапию по поводу ИБС и хронической сердечной недостаточности.

### **2.3 Методы исследования**

Оценка эффективности проводимой терапии производилась методом учета числа летальных исходов, причиной которых явилось ХСН, развития острых сосудистых артериальных событий в виде артериальных тромбозов, динамики клинических проявлений хронической сердечной недостаточности, стенокардии, структурно – функциональных параметров сердца, сосудистого эндотелия, лабораторных показателей. Стадия и функциональный класс ХСН определялись в соответствии с рекомендациями Общества Специалистов по

Сердечной Недостаточности (2002). Функциональный класс стенокардии определялся в соответствии с классификацией Канадского общества кардиологов (1976).

### **2.3.1 Дефиниции понятий и используемые классификации**

#### **Классификация хронической сердечной недостаточности по стадиям Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности (2002)**

- *I стадия.* Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция левого желудочка.
- *IIA стадия.* Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушение гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
- *IIБ стадия.* Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Деадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
- *III стадия.* Конечная стадия поражения сердца. Выраженные нарушения изменения гемодинамики. Тяжелые необратимые структурные изменения органов мишеней: сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек. Финальная стадия ремоделирования органов.

#### **Классификация хронической сердечной недостаточности по функциональным классам Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности (2002)**

- *I функциональный класс.* Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой



утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедлением восстановления сил.

- *II функциональный класс.* Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой, сердцебиением.
- *III функциональный класс.* Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
- *IV функциональный класс.* Невозможность выполнить какую – либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

### **Классификация стенокардии напряжения Канадского общества кардиологов (1976)**

- *1 функциональный класс.* «Обычная повседневная физическая активность» (ходьба или подъем по лестнице) не вызывает приступ стенокардии. Приступ стенокардии возникает при выполнении очень интенсивной, или очень быстрой, или продолжительной нагрузки, а так же во время отдыха вскоре после такой нагрузки.
- *2 функциональный класс.* «Небольшое ограничение обычной физической активности», что означает возникновение стенокардии при быстрой ходьбе, или быстром подъеме по лестнице после еды, или на холоде, или в ветреную погоду, или под влиянием эмоционального стресса, или в первые несколько часов после сна; во время ходьбы на расстояние более 200 метров по ровной

местности или во время подъёма по лестнице более чем на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях.

- *3 функциональный класс.* Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая нагрузка меньшей интенсивности, по сравнению с привычными нагрузками, сопровождается появлением симптомов.

- *4 функциональный класс.* Невозможность выполнить какую – либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы стенокардии напряжения присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

С учетом плохой воспроизводимости пробы 6-минутной ходьбы для оценки функционального класса хронической сердечной недостаточности у исследуемых пациентов была разработана и использовалась следующая классификация (на основе классификации функционального класса ХСН ОССН):

- *I функциональный класс.* Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедлением восстановления сил. Есть возможность выполнения тяжёлой физической работы в саду (копка земли, ношение 7 – 10 литровых леек с водой), возможность подъема на 3 – 4 этаж без остановки с грузом 3 – 5 кг.

- *II функциональный класс.* Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой, сердцебиением. Пациент выходит из дома для прогулок, посещения магазинов и пр.

- *III функциональный класс.* Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей

интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов. Пациент не выходит на улицу из-за симптомов ХСН.

- *IV функциональный класс.* Невозможность выполнить какую – либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности при самообслуживании на дому.

### **2.3.2 Инструментальные методы обследования больных**

Среди инструментальных методов обследования больных использовали электрокардиографию (ЭКГ), рентгенографию грудной клетки, Эхо-ДКГ – эходопплеркардиографию, определение ЭЗВД – эндотелий – зависимой вазодилатации, измерение ТКИМ – толщины комплекса “интима – медиа”. Рутинные методы исследования позволяли подтвердить наличие заболеваний, приводящих к развитию ХСН, и наличие венозного застоя в легких. С помощью Эхо-ДКГ определялась динамика размеров полостей и толщина стенок миокарда, давление в легочной артерии, динамика систолической и диастолической дисфункции миокарда. Определение ЭЗВД и ТКИМ позволяло оценить вазодилатационную функцию сосудистого эндотелия, структуру сосудистой стенки и динамику развития атеросклеротических бляшек в фиксированном месте.

#### **Эхо-доплеркардиографическое исследование**

Стандартную Эхо-ДКГ выполняли на аппарате «Logic 7» (компания Дженерал Электроникс, США). Использовали датчик 2,5 МГц, угол развертки 90 градусов. При исследовании применяли стандартные эхокардиографические позиции согласно рекомендациям Н. Шиллера и М.А. Осипова (1996). Основные измерения проводили в М-режиме под контролем

двухмерного изображения из левого парастернального доступа. Все измерения и расчёты параметров производили с помощью встроенного аналого – цифрового процессора. Фракция выброса левого желудочка рассчитана по методу Simpson.

С помощью Эхо-ДКГ определяли следующие параметры: конечно – систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ), конечно – диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ), толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖд), толщину межжелудочковой перегородки левого желудочка в диастолу (ТМЖПд), размер полости левого предсердия (ЛП), показатели правого предсердия (ПрП), рассчитанные как произведение поперечного и продольного размеров правого предсердия, измеренного в систолу желудочков в режиме “четырёхкамерной визуализации” в мм<sup>2</sup> и не являющиеся истиной площадью продольного сечения правого предсердия, систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ), (ФВ) фракция выброса, (ФС) функция сократимости, (УО) ударный объём левого желудочка, (Ve) скорость раннего наполнения левого желудочка, (Va) скорость позднего наполнения левого желудочка с автоматическим расчетом интеграла линейной скорости кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости кровотока в систолу левого предсердия E/A, (ЛА) диаметр лёгочной артерии, (НАок) недостаточность аортального клапана, (НМк) недостаточность митрального клапана, (НТк) недостаточность трикуспидального клапана.

Допплерографическое исследование проводилось в постоянно-волновом и импульсном режимах. Использовали стандартные позиции по длинной и короткой оси левого желудочка из верхушечного и парастернального доступа, четырёхкамерной позиции. При выполнении Эхо-доплеркардиографии из исследования диастолической дисфункции исключались случаи регистрации недостаточности митрального клапана более 2 степени, регургитации на аортальном клапане более 2 степени, стеноз

митрального клапана, тахикардия более 100 ударов в 1 минуту, фибрилляция предсердий. При статистической обработке диастолической дисфункции случаи “псевдонормальных” показателей, когда  $V_e/V_a$  регистрировалось более 1,5 так же не учитывались. Кровоток на митральном клапане оценивали из апикальной четырёхкамерной позиции на уровне створок митрального клапана или в области митрального кольца. Кровоток на аортальном клапане исследовали из супрастернальной позиции под створками аортального клапана. Кровоток на трикуспидальном клапане оценивали в правом желудочке в области правого фиброзного атриовентрикулярного кольца. Для исследования ретроградных потоков использовали цветное доплеровское картирование. Показатели степени недостаточности клапанов рассчитывались как средние для всей подгруппы исследуемых больных.

Для оценки полученных показателей были использованы нормативы (по Митькову, 2002), хотя для больных старческого возраста общепринятых нормативов в настоящий момент не существует. Больше внимание в работе уделялось не фиксированным показателям, а динамике их изменений.

### **Изучение состояния сосудистой стенки**

Оценка толщины слоя «интима-медиа» общей сонной артерии с помощью ультразвукового исследования в В-режиме [Pignoli P., 1986] основана на том, что от сосудистой стенки происходит более выраженное отражение УЗ-сигнала, чем от близлежащих мягких тканей и самой крови. В сохраненной сосудистой стенке определяется две параллельные гиперэхогенные линии (*tunica intima* и *tunica adventicia*) между которыми расположена *tunica media*. В многочисленных исследованиях выявлена зависимость толщины комплекса «интима-медиа» от возраста, уровня гиперлипидемии, артериальной гипертензии, тяжести ишемии миокарда [Falsom A.R., Eckfeldt

J. M., 1994; Crouse J.R. et al., 1995; Chambless L.E. et al., 1996; Bonithon-Kopp C., Touboul P., 1996; Тодуа Ф.И. и др., 2003]. Выявление толщины комплекса «интима-медиа» в области бифуркации сонной артерии более 1,2 мм выявляется примерно в 2 раза чаще встречается у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [Carroll В.А., 1992]. А увеличение толщины комплекса «интима-медиа» более 0,3 мм в год считается статистически достоверным признаком прогрессирования атеросклеротического процесса [Geroulakos G. et al., 1994; Salonen R. et al., 1995].

Изучение состояния сосудистой стенки в исследовании выполнялось на ультразвуковом аппарате «Logic 7» (компания Дженерал Электроникс, США) в В-режиме. Использовался датчик 7,5 МГц (разрешающая способность 0,01 мм). При исследовании сонных артерий голову пациента располагали, развернув на 45° в сторону, противоположную стороне исследования. Регистрацию изображения сонных артерий начинали с визуализации проксимальной трети общей сонной артерии (ОСА) при плановом перемещении датчика вдоль сосуда вплоть до её бифуркации. При этом, в продольном сечении ОСА представляется тубулярной структурой, расположенной на экране горизонтально с постепенным расширением полости сосуда в области *bulbus* и последующим делением её на наружную и внутреннюю сонные артерии. Для получения изображения и изучения характеристик дистального участка ОСА вначале датчик располагали вдоль медиального края *m. sternocleidomastoideus* таким образом, чтобы сканирующая ось была расположена параллельно ОСА, затем ось датчика ориентировали латерально, а в последующем датчик располагали вдоль заднего края *m. sternocleidomastoideus*. В каждом конкретном случае при ориентации оси датчика на экране получали изображение дистальной части ОСА. Для определения локализации дистальной точки дистального сантиметра задней стенки ОСА использовали метод проведения перпендикулярной линии от передней к задней стенке к месту в месте

перехода ОСА во внутреннюю сонную артерию (ВСА). Проксимальную точку определяли отступив 1 сантиметр, а среднюю – между дистальной и проксимальной границами исследуемого участка задней стенки ОСА. Выполнялась количественная оценка толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в дистальной, средней и проксимальной точках задней стенки ОСА и динамика изменений этих показателей за весь период наблюдения [Bond M.G., Stricland H.L., 1990; Salonen R. et al., 1995]. Для вычисления среднего показателя ТКИМ измеряли абсолютную её величину в трех исследуемых точках.

Параллельно измерению ТКИМ происходила простая оценка дифференциации слоёв комплекса “интима – медиа – адвентиция”. Для оценки результата было решено количественно оценить хорошую дифференциацию слоёв в 2 балла, размытость слоёв – в 1 балл, отсутствие дифференциации слоёв – 0 баллов.

Помимо оценки дифференциации слоев, выполнялась оценка динамики (появления, роста, регрессии) атеросклеротических бляшек в месте бифуркации правой и левой сонных артерий с оценкой по 1 сантиметру в каждом сосуде от места бифуркации. Для удобства расчетов изменения в правой и левой сонных артериях у каждого пациента рассматривались как отдельный случай. Динамика развития атеросклеротических бляшек оценивалась по их продольной длине в сосуде (мм).

### **Изучение сосудодвигательной функции сосудистого эндотелия**

Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия так же проводилась неинвазивным методом на ультразвуковом аппарате «Logic 7» (компания Дженерал Электроникс, США) с использованием датчика 7,5 МГц. Определялся прирост расширения диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией (Celermajer D. S. et al. 1992;

Hirooka Y. et al., 1994; Иванова О.В. и соавт., 1998). До начала исследования пациент лежал на спине в покое не менее 10 минут. Правую плечевую артерию лоцировали в продольном срезе на 3 – 10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования. Исследование сосуда было синхронизировано с зубцом «R» на ЭКГ и проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование сосуда). Диаметр сосуда определяли как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику доплеровским сигналом. Измерение исходного диаметра плечевой артерии выполняли до и через 30, 60, 90 секунд после эндотелий стимулирующего воздействия (реактивной гиперемии). Для получения увеличенного кровотока (реактивной гиперемии) вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра (выше места локации плечевой артерии), накачивали её до давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое АД, и удерживали в течении 5 минут. Измерение диаметра плечевой артерии на 60-й секунде после выполнения реактивной гиперемии оценивали в процентном отношении к исходной величине. В норме диаметр плечевой артерии увеличивается более чем на 10% (Затейщиков Д.А. с соавт., 2000). Меньшая степень реакции или вазоконстрикция оценивалась как патологическая реакция [Corretti M. et al., 2000; Бахтияров Р.З. 2004].

### **2.3.3 Лабораторные методы исследования больных**

Рутинные лабораторные анализы: липидный спектр, уровень СРБ, креатинина, АсТ, АлТ, КФК (общей креатинфосфокиназы) выполнялись на аппарате “Daytona” (Соединённое королевство) из стандартных наборов фирмы «RANDOX» (Соединённое королевство). По результатам оценки липидного спектра рассчитывался коэффициент атерогенности по формуле (пример расчета приведён ниже):



$$КА = \frac{ОХС - ХС ЛПВП}{ХС ЛПВП}$$

Первоначально уровень креатинина у пациентов измерялся в мкмоль/л, а затем производился расчет клиренса креатинина в мл/мин по формуле Кокрофта – Голта:

$$СКФ = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}}$$

Для женщин результат, в связи с преклонным возрастом пациенток, не умножали на 0,85.

Средний объем эритроцитов (MCV) определялся автоматически на аппарате «Медоник СА 530» при определении общего анализа крови. Объем эритроцитов измерялся в фемтолитрах (1 fl = 1 микрон<sup>3</sup>) при нормальных величинах от 80 до 100 fl. Уровень ФНО-α (набор: ФНО-α - коммерческие тест-системы ТОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург ) и ФНО-α 1 растворимого рецептора (набор: sTNF-RI/p55 EASIA – производство фирмы «BIOSOURCE» - Бельгия) определяли иммуноферментным методом на аппарате «Multyscan plus» (Финляндия); результат уровня ФНО-α выражался в пкг/мл, ФНО-α 1 растворимого рецептора – в нг/мл.

### **Методика определения оксида азота сыворотки крови**

Определение уровня оксида азота проводилось по методу, предложенному Емченко Н.Л. и соавт., (1994) в модификации Коробейниковой Э.Н. (2002). Забор крови у исследуемых пациентов выполнялся утром, натощак, после 12 – часового голодания. Материалом для исследования служила свежезамороженная сыворотка. Уровень продукции эндогенного оксида

азота оценивали по концентрации конечных стабильных метаболитов оксида азота с помощью реакции Гриса.

Первый этап исследования проводили, используя метод Н.Л. Емченко с соавторами [Емченко Н.Л. и соавт., 1994] в модификации Коробейниковой Э.Н. [Коробейникова Э.Н., 2002]. На этом этапе подготавливали редукционную колонку, содержащую губчатый кадмий, получаемый с помощью сернокислого кадмия, цинковых гранул и соляной кислоты. Восстановительную способность колонки проверяли с помощью стандартных разведений нитрата калия.

При выполнении основного этапа работы в центрифужной пробирке смешивали 0,5 мл сыворотки, разведенной 1:40, 1 мл 0,5% раствора сульфата цинка и 1 мл 0,1N раствора едкого натра. Затем добавляли 2 мл аммиачно-хлоридного буфера и 5 мл дистиллированной воды. Полученную смесь центрифугировали в течение 20 мин при 2500 об/мин. Параллельно проводили холостую пробу.

Центрифугат объемом 5 мл смешивали с 2,5 мл аммиачно-хлоридного буфера и 5мл дистиллированной воды и пропускали через колонку с губчатым кадмием. К полученному элюату добавляли 5 мл 0,25% р-ра белого стрептоцида, 1 мл соляной кислоты в разведении 1:2 и 1мл 0,1 % раствора N-нафтилэтилендиаминдигидрохлорида (НЭДа). По истечении 10 мин. результат пробы измеряли на фотоэлектрокалориметре ФЭК-56 при длине волны 540 нм в кювете с длиной оптического пути 5 см против контрольной холостой пробы. Концентрацию нитрит-ионов определяли по градуировочному графику, построенному с использованием различных известных концентраций нитрита натрия. Содержание суммарного количества нитритов и нитратов (NOx) в анализируемых образцах крови или супернатанта культуры моноцитов в мкМоль/л, с учетом нитратного коэффициента (1,465), рассчитывали по формуле:

$$X = (C1 \times V1 \times V2) / (V3 \times V4)$$

где: С1- концентрация нитрит-ионов в фотометрируемом растворе, найденная по градуировочному графику (в мкг/мл), V1-общий объем безбелкового экстракта (в мл), V2- общий объем фотометрируемого раствора (в мл), V3- объем образца взятый для анализа (в мл), V4- объем безбелкового экстракта, взятый для дальнейшего анализа (в мл).

Использование замороженной сыворотки не противоречило правилам исследования метаболитов NO в крови. Полученные абсолютные цифры не сравнивались с общепринятыми вариантами норм для здоровых людей в связи с отсутствием таковых для лиц старческого возраста и искусственным вмешательством в показатели путем применения пролонгированных нитратов в лечебном процессе.

### **Методика определения способности моноцитов к спонтанной и стимулированной выработке оксида азота**

#### **А. Выделение мононуклеаров и определение их жизнеспособности**

Выделение моноцитов для определения их способности к спонтанной и стимулированной выработке оксида азота определяли по методу, предложенному А. Воуин (1968). Объектом исследования служила венозная кровь, взятая натощак, в утренние часы. Кровь стабилизировали гепарином из расчета 10 ЕД/мл. Фракцию мононуклеаров выделяли на фикоколл-верографин-градиенте плотностью 1,077 г/мл при центрифугировании (400g в течение 45 минут). Опалесцирующее кольцо мононуклеаров забирали из интерфазы пастеровской пипеткой и трижды отмывали средой 199 путем центрифугирования при 689g в течение 5-7 минут. Отмытые и ресуспендированные клетки доводили до концентрации  $1 \times 10^7$  кл /мл.

Жизнеспособность лимфоцитов оценивали путем окраски их 0,2 % трипановым синим и она составила не менее 98%. Параллельно определяли общее число лейкоцитов в венозной крови и формулу крови.

### **В. Оценка спонтанной и индуцированной продукции NO моноцитами в условиях *in vitro***

Выделение моноцитов производилось способом указанным выше. Далее, в каждую ячейку планшетки для иммунологических исследований помещали 600.000 тысяч клеток в 0,2 мл полной культуральной среды – ПКС (RPMI 1640 «Sigma» с 10 % фетальной телячьей сывороткой, 2 мМ L-глутамин «Sigma» и 40 мкг/мл гентамицина сульфата (АО «Биомедпрепараты»). Культивирование клеток проводили при 5% содержании углекислого газа в воздушной среде при температуре 37<sup>0</sup>С в течение 1 часа. В стерильных условиях содержание ячеек было аспирировано, с последующим двукратным промыванием от неприлипших клеток раствором Хенкса. Затем в каждую ячейку добавляли по 250 мкл ПКС. На каждого пациента заполняли по 24 ячейки. Далее клетки культивировали в течение 72 часов, в условиях термостата при 5% содержания углекислого газа в воздушной среде, при температуре 37<sup>0</sup>С. Первые пять ячеек отражали спонтанную продукцию оксида азота, а следующие пять, ее индуцированную продукцию под действием ЛПС *S. typhi* в стандартной дозе (20 мкг/мл). Уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота определяли в первых 10 лунках, оценивая спонтанную и индуцированную ЛПС *S. typhi* продукцию. Ход определения метаболитов NO был таким же, как при определении сывороточного NO.

## **Определение популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов**

Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови проводили с помощью иммунофенотипирования лимфоцитов методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител серии ICO производства НИИ «Препарат» г. Нижний Новгород.

Для типирования зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и их основных популяций CD4+, CD8+ использовали панель мышинных МКА против соответствующих рецепторов лимфоцитов человека серии ICO: ICO-80 против CD3, ICO-86 (CD4), ICO-31 (CD8), соответственно. Для выявления В-лимфоцитов применяли анти- CD19 и анти-CD22 МКА соответственно ICO-12 и ICO-86, для идентификации естественных киллеров (NK-клеток) анти- CD16 (ICO-16). Маркер активации лимфоцитов CD25 типировали с помощью ICO-105, рецептор готовности клеток к апоптозу (CD95) APO-1/ Fas выявляли применяя ICO-160, МКА (ICO166) использовали для выявления лимфоцитов «наивного фенотипа» (CD45RA), для обнаружения рецептора к трансферрину CD71 применяли ICO-92, для выявления на лимфоцитах HLA-DR использовали ICO-1.

Метод включает следующие основные этапы:

- Внесение 50 мкл клеточной суспензии во все лунки планшета соответствующие необходимой панели МКА, и две лунки для контроля;
- Осаждение клеток, путем центрифугирования при 700g в течение 5 минут при комнатной температуре, последующее удаление супернатанта;
- Добавление к осадку соответствующих МКА в рабочем разведении;
- Ресуспендирование осадка и инкубация при комнатной температуре в течение 30 минут;

- Трехкратное отмывание клеток средой 199 путем центрифугирования при 700g в течение 5 минут;
- Добавление к осажденным и отмытым клеткам меченых люминесцентным красителем (ФИТЦ) Fab-2 фрагментов кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши (МКА) в рабочем титре в количестве 20 мкл и инкубирование в течение 20 минут при температуре +4 0С;
- Трехкратное отмывание взвеси клеток средой 199 на центрифуге при 700g в течение 5 минут;
- Перенос в лунки ранее приготовленного трафарета из парафиновой пленки по 25 мкл ресуспендированной клеточной взвеси из лунок;
- Фиксация клеток путем инкубации в формалиновой камере 30 минут;
- Учет светящихся клеток в микроскопе ЛЮМАМ-АИ1 при увеличении объектива 90 и окуляра 2,5 (фильтр возбуждения 495нм, эмиссии 525 нм)
- Подсчет не менее 200 клеток;
- Результат выражается в процентах CD-позитивных клеток (за вычетом процента светящихся клеток в лунке отрицательного контроля), с последующим пересчетом в абсолютные показатели, относительно общего числа лейкоцитов и общего числа лимфоцитов периферической крови.

### **Морфологическое определение апоптоза лимфоцитов**

Использовали метод суправитальной окраски клеток ядерным флюоресцирующим красителем Hoechst 33342 с последующим морфологическим учетом на микроскопе ЛЮМАМ-АИ1 при длине возбуждения 360 нм и эмиссии 470 нм. Подсчитывали процент лимфоцитов, имеющих выраженную фрагментацию хроматина [Vermes I.et al., 2000].

### **Определение количества иммуноглобулинов в сыворотке крови**

Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов классов А,М,С проводилось рутинным методом радиальной иммунодиффузии по Mancini G. et al. [1964]. В качестве диагностических препаратов использовались моноспецифические сыворотки производства НИИ эпидемиологии и микробиологии (Н.Новгород).

### **Определение количества циркулирующих иммунных комплексов и их размеров**

Определение количества циркулирующих иммунных комплексов и их размеров проводили методом неспецифической ПЭГ-преципитации по модифицированному методу В. Гашковой и соавт. [Гашкова В. и соавт. 1978], основанный на том, что при добавлении к исследуемой сыворотке полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 происходит осаждение крупномолекулярных соединений, которое прямо пропорционально количеству ЦИК. При высоких концентрациях ПЭГ (4%) осаждаются ЦИК всех размеров, при низких (3%) – только более крупные.

Измерение экстинции проводили на «Multiscan plus» при длине волны 450 нм. Результат определяли по формуле:

- Количество ЦИК = (экстинция лунки В – экстинция лунки А) в условных единицах
- Размеры ЦИК = (экстинция лунки В : экстинция лунки С).

Размеры ЦИК варьируют в следующих пределах: при коэффициенте В:С менее 1,1 – крупные, от 1,1 до 1,5 – средние, более 1,5 – мелкодисперсные.

### Уровень общей активности комплемента в сыворотке крови

Уровень общей активности комплемента в сыворотке крови определяли методом титрования по 50% гемолизу [Резникова Л.С., 1967] в модификации [Кэбот Е., Мейер М., 1968]. Исследуемую сыворотку, разведенную в 10 раз физиологическим раствором, разливали в 3 пробирки по 0,1; 0,15; 0,2 мл. Объем в каждой пробирке доводили до 1,5 мл физ. раствором. Затем в каждую пробирку добавляли по 1,5 мл гемолитической системы (смесь равных объемов гемолитической сыворотки в разведении 1/1000 и 3% взвеси эритроцитов барана). 3% взвесь эритроцитов барана предварительно стандартизировали (1 мл взвеси и 9 мл дистиллированной воды) на КФК-3 против контроля (1 мл физиологического раствора и 9 мл дистиллированной воды) при длине волны 540 нм до оптической плотности 0,39-0,41. Контроль гемолитической системы: 1,5 мл гемолитической системы и 1,5 мл дистиллированной воды. Пробирки в течение 45 минут выдерживали в термостате при температуре 37<sup>0</sup>С, затем 10 мин при 4<sup>0</sup>С, после чего центрифугировали 10 минут при 1500 оборотов в минуту. Измеряли оптическую плотность надосадочной жидкости, которую вносили в полистероловые планшеты, на «Multiscan plus» при длине волны 450 нм по отношению к физиологическому раствору.

Расчет активности комплемента производили по компьютерной программе с использованием формулы Крога:

$$CH_{50} = K \times [ Y/(1-Y) ]^{1/n} , \text{ где:}$$

K - константа, равная 50%-й единице комплемента;

Y - отношение показаний КФК-3 опытной пробирки и контрольной;

1/n - степень, которая определяет наклон графической кривой лизиса.

Результат выражали в условных единицах 50% гемолиза.



## Методика оценки коагулограммы

Оценка коагулограммы проводилась по 12 общим коагуляционным, паракоагуляционным и антикоагуляционным тестам [Баркаган З.С., Момот А.П., 1999]. Определяли:

- активированное время рекальцификации плазмы (норма 50 - 70 секунд)
- толерантность плазмы к гепарину (норма 5 - 7 минут)
- активированное парциальное тромбопластиновое время (норма 32 - 42 секунды)
- тромбиновое время (норма 0,8 - 1,3)
- содержание фибриногена (2,0 - 4,0 г/л)
- активность антитромбина-III (норма 85 - 115%)
- РФМК (норма 0 - 4 мг /100 мл)
- фибринолитическая активность эуглобулиновой фракции плазмы (норма 180 - 240 минут).

Тесты позволяют оценивать изменение тромбогенного риска пациента в повседневной практике, критериями которого служили: уровень фибриногена более 4,0 г/л, время эуглобулинового фибринолиза более 300 мин, активность антитромбина III менее 80%.

## 2.4 Методы статистической обработки

Все статистические расчеты выполнены с использованием пакета программ прикладной статистики «SPSS-12 for Windows» и «Statistica 6.0 for Windows» и методами непараметрического анализа [Реброва О.Ю., 2002; Плис А.И., 2004]. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и 25% – 75% интервала.

Для суждения о достоверности различных количественных признаков, в том числе оценки исходной сопоставимости групп и вычисления

межгрупповых различий, был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Анализ различия частот проводился с помощью критерия  $\chi^2$  и критерия Фишера (с учетом условий их использования) [Флетчер Р., 1998; Власов В.В., 2001]. Для расчета снижения относительного риска развития события в результате лекарственного воздействия и числа больных, необходимого для лечения, чтобы предотвратить 1 неблагоприятное событие были использованы формулы, рекомендуемые для этих расчетов [Флетчер Р., 1998]. Снижение относительного риска развития события рассчитывалось как частное от разницы между частотой развития события в контрольной группе и частотой развития события в группе вмешательства, делённое на частоту развития событий в контрольной группе. Число больных, необходимое для лечения, чтобы предотвратить 1 неблагоприятное событие рассчитывалось в результате деления единицы на разницу между частотой развития события в контрольной группе и частотой развития события в группе вмешательства.

При сравнении групп по количественным признакам, изучаемым в динамике (две связанные зависимые выборки), использовался критерий Уилкоксона. Для подобного рода анализа в случае качественных математических данных применялся критерий Мак-Нимара.

Статистически значимыми при использовании всех указанных тестов проверки статистических гипотез считались различия при  $p < 0,05$  [Гланц С., 1999].

Для оценки исходов заболеваний были выстроены кривые Каплана-Майера. В качестве конечной точки в данном случае выступает летальный исход от основного заболевания или любое острое сосудистое событие. Достоверность различий конечных точек кривых выполнена методом Кокса.

Для выявления взаимосвязи негативного исхода заболевания у обследованных пациентов разных групп с динамикой различных факторов и первичных показателей был выполнен непараметрический корреляционный анализ. Расчет выполнен методом Спирмена. Для изучения вклада изучаемых

факторов на исход заболевания использован метод определения Хи-квадрата Пирсона с вычислением коэффициента сопряженности.

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Результаты клинических и биохимических лабораторных исследований

При выполнении лабораторного контроля состояния больных был оценен липидный спектр сыворотки плазмы крови пациентов обеих групп до начала лечения и в период 3, 12 месяцев прохождения терапии. В расчет включены больные, закончившие годовое исследование и имевшие полный анализ липидного спектра на каждом этапе исследования, а так же – без нарушения правил предварительного приема симвастатина (70 больных в группе вмешательства и 71 больной в группе сравнения). Средние данные по группе контроля и группе вмешательства отражены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика липидного спектра в наблюдаемых группах

группа 1 (n = 70)				
Показатель	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	
ОХС	5,8 (5,2 – 6,4)	4,5* (3,9 – 5,0)	4,4* (4,0 – 5,1)	1,2,3 < <b>0,001</b>
ХС ЛПНП	4,0 (3,3 – 4,4)	2,6* (2,2 – 3,1)	2,7* (2,4 – 3,2)	1,2,3 < <b>0,001</b>
ХС ЛПОНП	0,7 (0,5 – 0,9)	0,6* (0,5 – 0,7)	0,6* (0,5 – 0,8)	1,2,3 < <b>0,05</b>
ХС ЛПВП	1,1 (0,9 – 1,3)	1,1 (1,0 – 1,3)	1,1 (0,9 – 1,3)	> 0,05
ТГ	1,5 (1,0 – 1,9)	1,2* (1,0 – 1,5)	1,3 (1,0 – 1,7)	1,2 < <b>0,05</b>
КА	4,3 (3,6 – 5,2)	2,9* (2,4 – 3,6)	3,5* (2,9 – 4,1)	1,2,3 < <b>0,001</b>
группа 2 (n = 71)				
Показатель	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	

ОХС	4,9 (4,3 – 5,6)	4,7 (4,1 – 5,6)	5,1 (4,3 – 5,9)	> 0,05
ХС ЛПНП	3,1 (2,6 – 3,6)	3,0 (2,6 – 3,9)	3,4 (2,6 – 3,9)	> 0,05
ХС ЛПОНП	0,5 (0,4 – 0,7)	0,5 (0,4 – 0,7)	0,6 (0,4 – 0,7)	> 0,05
ХС ЛПВП	1,2 (1,0 – 1,4)	1,1 (1,0 – 1,3)	1,2 (0,9 – 1,4)	> 0,05
ТГ	1,1 (0,8 – 1,6)	1,2 (0,8 – 1,5)	1,2 (0,9 – 1,6)	> 0,05
КА	3,0 (2,4 – 3,5)	3,4 (2,4 – 4,0)	3,6** (2,7 – 4,2)	1,3 = <b>0,056</b>

p\* \*\* достоверность динамики показателей определена в подгруппах по сравнению с исходным уровнем; расчет выполнен методом Уилкоксона.

Как видно из представленной таблицы, изначально группа вмешательства имела более неблагоприятный для прогноза развития сердечно – сосудистых осложнений липидный спектр. Назначение симвастатина в суточной дозе 20 мг позволило значительно улучшить липидный профиль у исследуемых пациентов. Динамика каждого показателя липидного профиля отражена на рисунке 3.

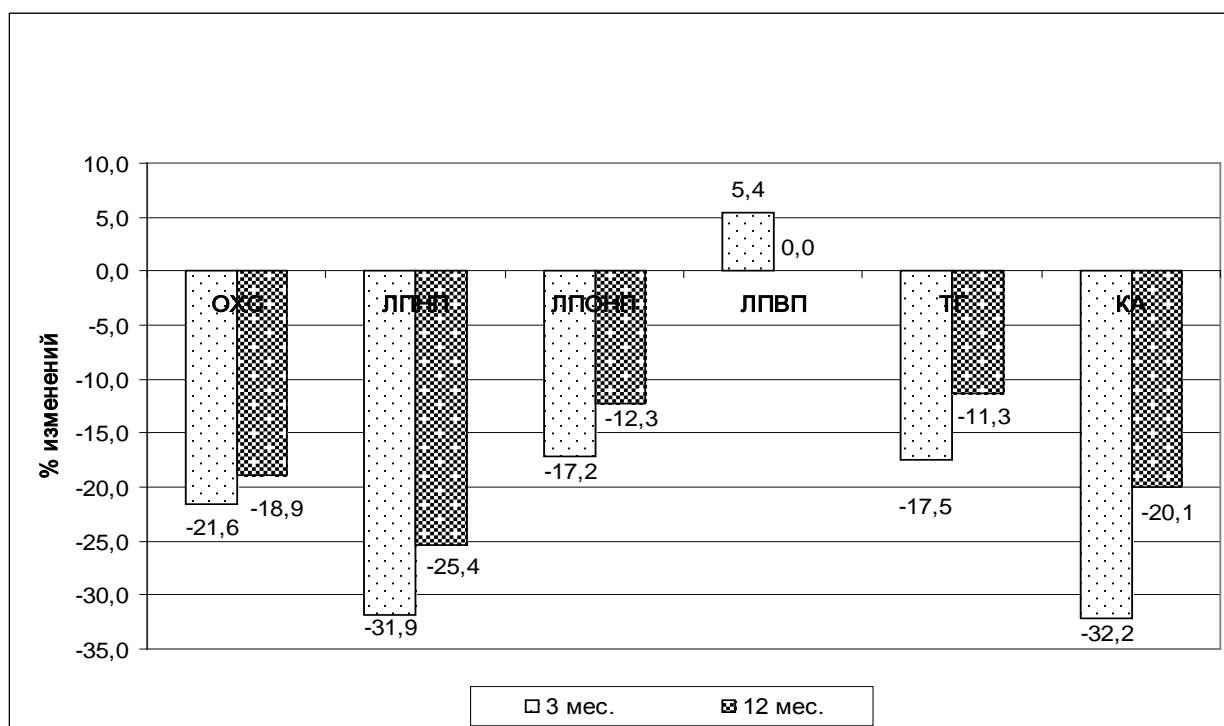


Рисунок 3. Динамика липидного спектра пациентов при использовании симвастатина в суточной дозе 20 мг.

В целом по группе отмечены изменения, характерные для применения статинов в виде снижения ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ и КА. Улучшение липидного спектра было значимым и, несмотря на применение невысокой дозы симвастатина, близко по динамике показателей к результатам таким крупным исследованиям, как 4S. Динамика основных показателей была высоко достоверной. По-видимому, выбранная доза симвастатина – 20 мг в сутки, у пациентов со средним возрастом 80 – 81 год, является адекватной, исходя из правила двукратного снижения средних дозировок лекарственных средств при лечении пациентов старческого возраста. Динамика, полученная через 3 месяца применения симвастатина, сохранилась и через 12 месяцев наблюдения. Изменения липидного спектра в (%) от исходных показателей в группе сравнения отражены на рисунке 4.

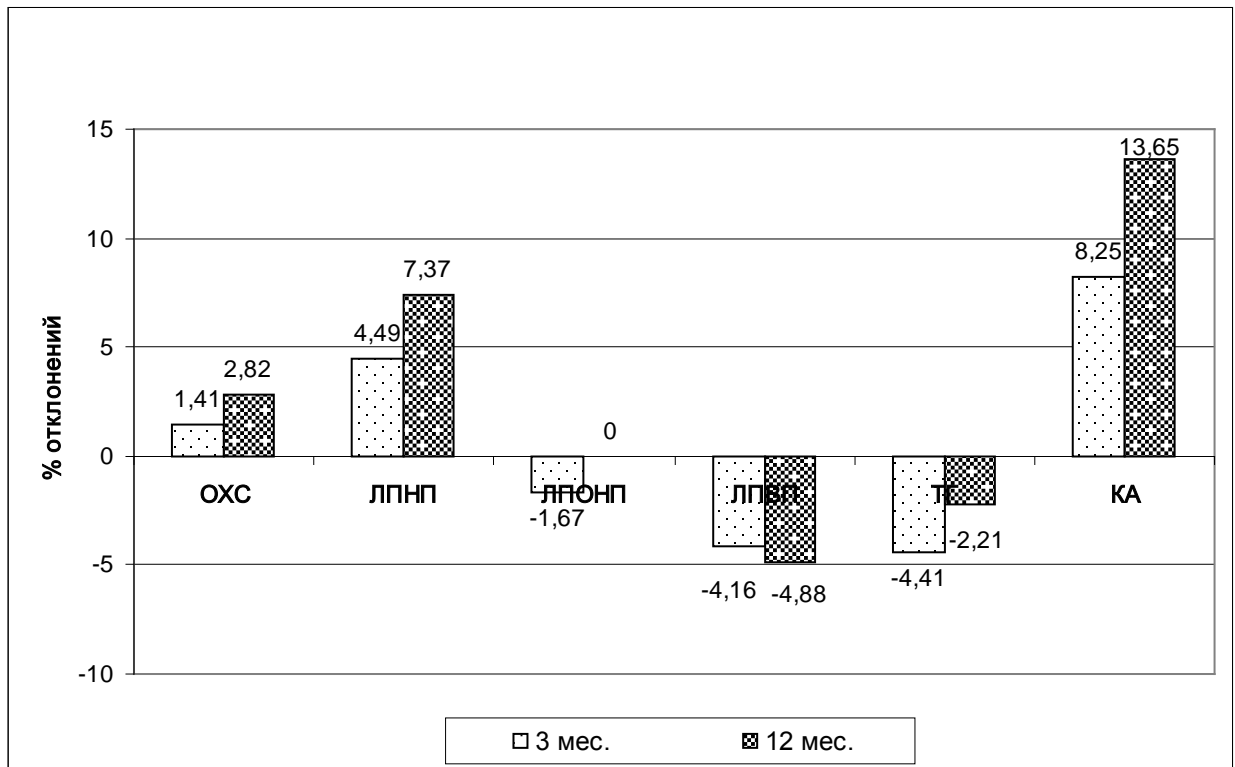
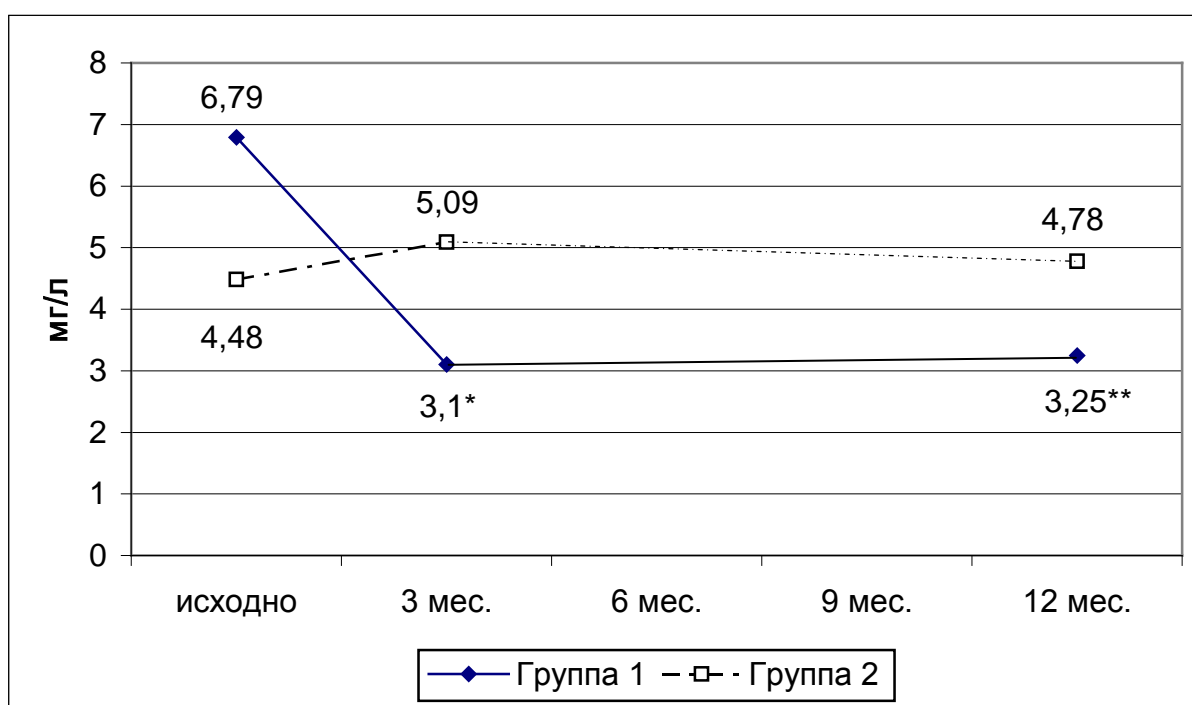


Рисунок 4. Динамика липидного спектра у пациентов группы сравнения

Применение лекарственных средств, направленных на уменьшение проявлений хронической сердечной недостаточности, практически не оказало влияния на закономерное изменение липидного спектра у наблюдаемых пациентов старческого возраста. Отмечается увеличение уровня ОХС, холестерина липопротеидов, переносящихся в ткани (ХС ЛПНП) и снижения уровня холестерина липопротеидов, возвращающегося в печень с дальнейшим его выведением в желудочно-кишечный тракт (ХС ЛПВП). Итогом этих изменений является прогрессивный рост коэффициента атерогенности. Изменения уровня СРБ в зависимости от применения симвастатина в группе вмешательства по сравнению с динамикой этого показателя в группе сравнения, представлены на рисунке 5.



\* $p < 0,000\dots$ , \*\*  $p < 0,0001$ ; расчет выполнен методом Уилкоксона; достоверность динамики показателей определена в подгруппах по сравнению с исходным уровнем.

Рисунок 5. Динамика уровня вчСРБ в зависимости от применения симвастатина.

Представленные графики наглядно отражают достоверное снижение среднего уровня вчСРБ в группе вмешательства и удерживание на одном уровне весь период наблюдения. В группе сравнения достоверной динамики среднего показателя вчСРБ на 3 и 12 месяце наблюдения не отмечено.

Pintaric I. et al. (2001) выявлена возможность препаратов группы статинов влиять на размер (диаметр) эритроцитов (MCV). В данном исследовании рассмотрена практическая возможность реализации этого свойства в клиническом исследовании при применении симвастатина в суточной дозе 20 мг у лиц старческого возраста. Объём эритроцитов измерялся в фемтолитрах (1 fl = 1 микрон<sup>3</sup>) при нормальных величинах от 80 до 100 fl. Предварительно из групп, подвергшихся статистической обработке, выведены пациенты с железодефицитными и В-12 дефицитными состояниями. Результаты исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5

## Средний объём эритроцитов у больных на фоне лечения

Группа исследования	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	
Группа 1 (n = 79)	88,3 (85,1 – 92,4)	85,5 (81,9 – 89,4)	85,7*(81,7 – 89,7)	<sup>1,3</sup> < <b>0,001</b>
Группа 2 (n = 80)	87,3 (82,3 – 90,8)	86,6 (84,0 – 89,4)	86,9 (83,8 – 90,6)	> 0,05

\* достоверность динамики показателей определена в группах по сравнению с исходным уровнем; расчет выполнен методом Уилкоксона.

При первичном обследовании различия по размерам эритроцитов между группами были не достоверны (p = 0,06). В группе сравнения отмечается не достоверное, но прогрессивное увеличение этого показателя. В группе вмешательства отмечено достоверное уменьшение уровня MCV,



произошедшее в первые 3 месяца применения препарата и сохраняющееся до конца проводимого исследования примерно на одном и том же уровне. Эти результаты являются проявлением изменений структуры клеточной оболочки эритроцитов, состоящей преимущественно из липопротеидов, что, в конечном итоге, способствует улучшению микроциркуляции в капиллярном ложе [Pintaric I. et al, 2001].

### 3.2 Изменения функции почек на фоне применения симвастатин в суточной дозе 20 мг

Косвенным отражением состояния системы микроциркуляции у пациентов старческого возраста является уровень креатинина сыворотки плазмы крови. Одной из наиболее частых причин нарушения функции почек и увеличения уровня креатинина у пациентов старческого возраста является атеросклеротическое поражение сосудов почек, изменений сосудистого эндотелия почечных клубочков и нарушение микроциркуляции в клубочках в результате инволютивного и вторичного (на фоне гипертонической болезни, сахарного диабета) нефроангиосклероза. Изначально результаты уровня креатинина плазмы крови у исследуемых пациентов и их изменения в динамике на фоне лечения представлены в таблице 6.

Таблица 6

Динамика уровня креатинина в группах исследования

Группа исследования	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	
Группа 1 (n =72)	92,3 (78 – 104,4)	90,2 (77,2 – 106,4)	88,2 (80,4 – 98,9)	> 0,05
Группа 2 (n =72)	87,3 (77,0 – 99,9)	89,1 (80,5 – 101,0)	91,2 (81,7 – 102,0)	> 0,05

p - достоверность динамики показателей определена в подгруппах по сравнению с исходным уровнем; расчет выполнен методом Уилкоксона.

В целом в группе вмешательства отмечается тенденция к снижению среднего уровня креатинина, а в группе сравнения – не устойчивое повышение. Динамика изменения показателей не достоверна в связи с изначально большим разбросом уровня креатинина у исследуемых пациентов. Необходимо ещё раз отметить, что лабораторный контроль выполнялся на утро следующего дня от момента поступления в стационар, что практически исключало возможность специфического медикаментозного воздействия на исследуемые параметры и позволяло выявить пациентов с обострением инфекции мочевыводящих путей. Рассмотрев динамику уровня креатинина у пациентов с исходным показателем выше 100 мкмоль/л (но не более 140 мкмоль/л), были получены результаты, отраженные в таблице 7 (в группе вмешательства исследован 21 пациент, в группе контроля – 16).

Таблица 7

Динамика уровня креатинина в группах исследования при показателе выше  
100 мкмоль/л

Группа исследования	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	
Группа 1 (n = 21)	112,5 (108,1 – 128,4)	108,5* (94,7 – 124,0)	98,8* (90,3 – 110,2)	<b>1,3 = 0,0086</b>
Группа 2 (n = 16)	116,0 (108,0 – 122,0)	114,0 (97,0 – 145)	104,2 (97,6 – 118,4)	> 0,05

\*p - достоверность показателя определена в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона

При анализе этой таблицы, равно как и предыдущей, отмечено планомерное снижение уровня креатинина в группе вмешательства при отсутствии данной динамики в группе сравнения. Результаты различаются

достоверно за счёт малого разброса показателей внутри группы. Оценка полученных результатов – улучшение азотовыделительной функции почек в группе применения симвастатина.

После получения результатов, косвенно свидетельствующих о возможности улучшения функции почек на фоне применения небольших доз симвастатина, была выполнена оценка клиренса креатинина у пациентов в группе сравнения и в группе вмешательства. Данные представлены после подсчета клиренса креатинина в динамике по формуле Кокрофта – Голта у 65 пациентов в группе вмешательства и 63 пациентов в группе сравнения отражены в таблице 8.

Таблица 8

Изменения клиренса креатинина у обследованных пациентов в зависимости от использования симвастатина в суточной дозе 20 мг

Группа исследования	исходно	3 месяца	12 месяцев	Достоверность различий в группе
	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	
Группа 1 (n = 65)	64,4 ± 2,1	65,7** ± 2,4	65,0** ± 2,1	> 0,05
Группа 2 (n = 63)	61,7 ± 1,8	58,7* ± 1,8	58,5* ± 1,7	* <sub>1,2,3</sub> < <b>0,05</b>
Достоверность различий между группами	> 0,05	** = <b>0,04</b>	** = <b>0,01</b>	

\* достоверность изменения показателя в группе определена по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона

\*\* достоверность различий показателя между группами; расчет выполнен методом Манна – Уитни

Исходя из представленных результатов, на фоне применения препаратов, рекомендованных для лечения ХСН у пациентов группы сравнения, происходит планомерное достоверное снижение клиренса креатинина, что

отражает уменьшение числа нефронов, снижение функции сосудистого эндотелия и нарастание степени нефроангиосклероза. Причины, приводящие к снижению клиренса креатинина у пациентов старческого возраста (гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет), плохо модифицируются. В группе применения симвастатина уровень клиренса креатинина достоверно не изменялся. Изначально между исследуемыми показателями в группе сравнения и группе вмешательства не было достоверной разницы, но уже через 3 месяца эта разница появилась, а к итогу исследования достоверность различий между группами по показателю клиренса креатинина возросла.

### **3.3 Результаты исследований плазменного звена свертывающей системы крови**

При выполнении анализа стандартной коагулограммы (10 показателей) из расчетов были выведены пациенты с признаками острого или обострения хронического воспаления на момент забора крови, а также больные с вмешательством в лечение непрямыми антикоагулянтами и пациенты, выбывшие из обследования. Исходно, значимых различий между исследуемыми группами больных не было. В связи со сложностью отбора больных с заданными критериями из наблюдаемой когорты пациентов, число исследованных больных в группе сравнения составило – 51, а в группе вмешательства – 42. Результаты исследования представлены в таблице 9.

Таблица 9

Динамика показателей коагулограммы больных с ХСН на фоне лечения

Параметр	группа больных	Исходно	3 месяца	12 месяцев	р
		Ме (25 – 75%)	Ме (25 – 75%)	Ме (25 – 75%)	
АВР	Группа 1	59,0 (50,0 – 69,0)	59,0 (52,0 – 64,1)	56,0 (52,5 – 62,0)	> 0,05
	Группа 2	58,0 (51,0 – 65,0)	59,0 (50,0 – 65,0)	56,0 (50,0 – 62,0)	> 0,05
АЧТВ	Группа 1	39,0 (34,7 – 41,5)	38,0 (31,2 – 44,0)	42,0 (32,5 – 45,0)	> 0,05
	Группа 2	39,5 (33,0 – 43,0)	38,8 (34,7 – 45,0)	39,0 (30,3 – 42,0)	> 0,05
МНО	Группа 1	1,1 (1,0 – 1,1)	1,0 (1,0 – 1,1)	1,0 (0,9 – 1,1)	> 0,05
	Группа 2	1,0 (1,0 – 1,1)	1,0 (1,0 – 1,1)	1,1 (1,0 – 1,2)	> 0,05
ОРФМК	Группа 1	14,0 (10,0 – 17,0)	12,0 (9,0 – 16,0)	16,0 (10,0 – 19,0)	> 0,05
	Группа 2	15,0 (12,0 – 20,0)	15,0 (10,0 – 18,5)	16,0 (12,0 – 19,0)	> 0,05
АТ - 3	Группа 1	92,0 (84,5 – 112,5)	101,5 (93,0 – 110,5)	88,5 (81,0 – 102,5)	> 0,05
	Группа 2	95,0 (85,0 – 114,0)	88,0 (82,0 – 104,0)	90,0 (82,0 – 104,0)	> 0,05
Фибрин	Группа 1	17,0 (14,0 – 20,0)	16,0 (13,0 – 19,0)	15,0 (13,0 – 17,0)	> 0,05
	Группа 2	18,0 (15,0 – 21,0)	17,0 (13,0 – 20,0)	15,0 (13,0 – 18,0)	> 0,05
Фибрино	Группа 1	3,7 (3,1 – 4,4)	3,6 (3,0 – 4,4)	3,4* (2,9 – 3,9)	<b>1,3= 0,05</b>

- ген	Группа 2	3,7 (3,1 – 4,6)	3,5 (2,8 – 4,2)	3,3 (2,9 – 4,0)	> 0,05
Фибрино - лиз	Группа 1	238 (170 – 270)	255 (170 – 295)	233 (155 – 280)	> 0,05
	Группа 2	230 (150 – 270)	218 (138 – 283)	235 (160 – 275)	> 0,05
ХЗФ	Группа 1	7,7 (5,1 – 21,0)	5,7*(4,8 – 19,6)	5,4*(4,3 – 8,2)	<sup>1,2,3</sup> <b>&lt;0,001</b>
	Группа 2	7,4 (5,3 – 10,0)	7,0 (5,2 – 10,0)	6,2 (4,5 – 9,0)	> 0,05
ТП к Г	Группа 1	4,0 (3,3 – 4,2)	4,0 (3,3 – 4,3)	4,0 (3,0– 4,3)	> 0,05
	Группа 2	4,0 (3,0 – 4,2)	4,0 (3,3 – 4,3)	4,0 (3,3 – 4,0)	> 0,05

Используемые сокращения: р – достоверность, АВР – активированное время рекальцификации, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ОРФМК – (ортофенолтролиновый тест) растворимые фибрин - мономерные комплексы, АТ - 3 – антитромбин III, ХЗФ – Хагеман – зависимый фибринолиз, ТП к Г – толерантность плазмы к гепарину

\* достоверность различия показателя в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона. Группа 1 (n = 42), группа 2 (n = 51).

В исследовании придерживались следующих норм: АВР (50 – 70 сек.), АЧТВ (28 – 40 сек.), МНО (0,8 – 1,3), ОРФМК (до 4 мг%), антитромбин III (85 – 115%), фибрин (10 – 20 мг), фибриноген (2,0 – 4,0 г/л), эуглобулиновый фибринолиз (180 – 240 мин.), ХЗФ – (4 – 10 мин.), толерантность плазмы к гепарину (5 – 7 мин.).

Как видно из представленной таблицы, у всех больных в исследуемых группах отмечается изначальное замедление Хагеман – зависимого фибринолиза и тенденция к увеличению к верхней границе используемой нормы уровня фибрина и фибриногена. Эти изменения, по-видимому, характерны вообще для людей старческого возраста, так как с годами накапливается достаточно большой объём сопутствующих хронических воспалительных заболеваний, и сосудистый эндотелий, как один из «органов», играющих немаловажную роль в процессах регуляции гемостаза, теряет свои функции. Приближение уровня АЧТВ к верхней границе нормы в среднем по группам рассматривается в данном случае, как компенсаторная

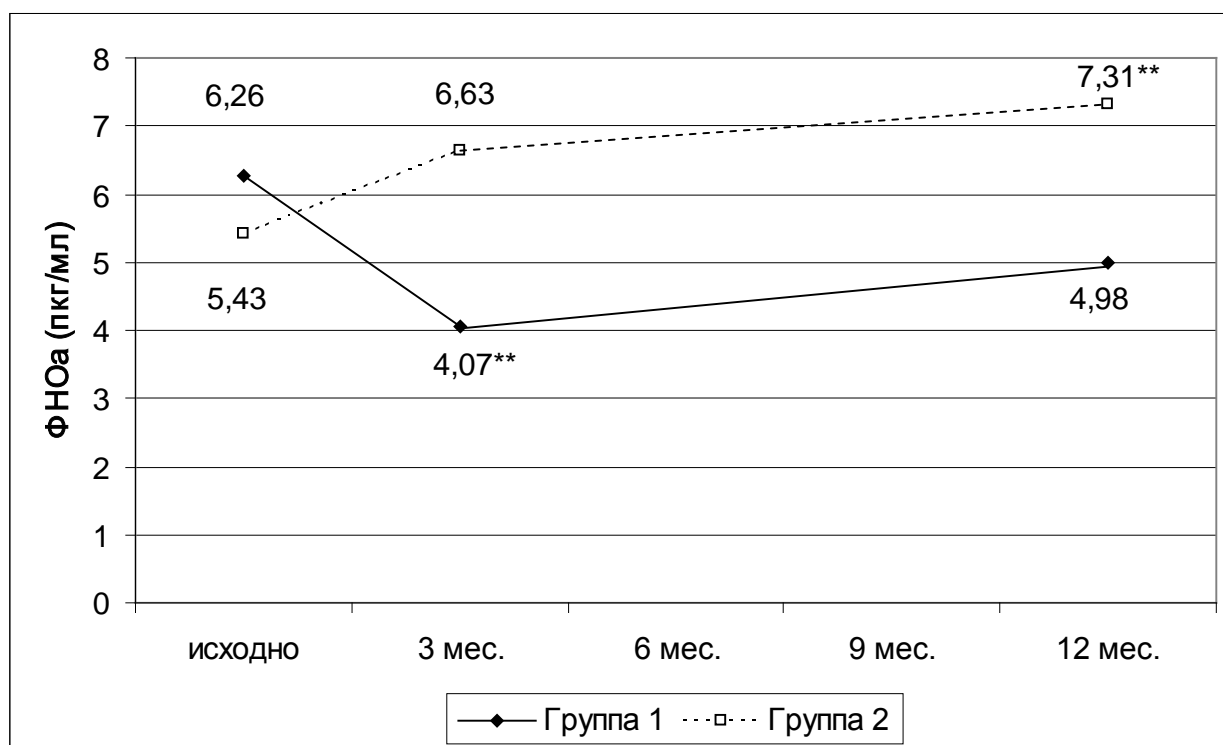
реакция на рост уровня фибрина, фибриногена и замедление фибринолиза. Оценив динамику показателей коагулограммы через 3 и 12 месяцев от момента назначения терапии больным по поводу ХСН, отмечается устойчивое снижение показателей уровня фибрина и фибриногена в обеих группах, что, скорее всего, связано с компенсацией больных ХСН и, возможно – улучшением функции сосудистого эндотелия. В группе больных, получающих статины, снижение уровня фибриногена к концу года стало достоверным. Ускорение ХЗФ на 3 и 12 месяце наблюдения отмечено в обеих группах больных. Изменения показателя ХЗФ в группе больных, получающих статины, достоверны. Замедление общего фибринолиза у больных, принимающих статины, на 3 месяце наблюдения и снижение этого эффекта к концу года расценено, как компенсаторная реакция организма на значительное ускорение ХЗФ. В группе сравнения показатель общего фибринолиза через 3 месяца ускорился, но к концу года вновь замедлился. Динамика изменений показателя общего фибринолиза в обеих группах не достоверна.

Таким образом, применение симвастатина в суточной дозе 20 мг привело к уменьшению лабораторного проявления гиперкоагуляционного синдрома в виде снижения повышенного уровня фибриногена и ускорения Хагеман – зависимого фибринолиза.

### **3.4 Результаты исследований уровня ФНО-а и ФНО-а 1 растворимого рецептора**

Динамика уровня ФНО-а в группе вмешательства и в группе сравнения отражает динамику течения хронической сердечной недостаточности в этих подгруппах. В расчет принимались лишь те пациенты, у которых был определен результат на всех точках исследования (18 пациентов группы сравнения и 17 – группы вмешательства). Уровень ФНО-а измерялся в

пкг/мл. Возрастные нормы этого показателя для лиц пожилого и старческого возраста не определены, и в данной работе больше имеет значение динамика первичных показателей за период наблюдения. Результаты первичного определения уровня ФНО-а и его изменения в результате стандартной терапии ХСН без применения симвастатина и на фоне его дополнительного приема отражены на рисунке 6.



\*\*  $p = 0,059$ , достоверность изменения показателя в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона. Группа 1 ( $n = 17$ ), группа 2 ( $n = 18$ ).

Рисунок 6. Динамика уровня ФНО-а в зависимости от применения симвастатина

Средний показатель уровня ФНО-а постепенно увеличивается в группе сравнения, несмотря на проведение терапии, направленной на уменьшение ХСН и её проявлений. К концу 12 месячного периода наблюдения динамика роста становится близкой к достоверной. При применении симвастатина в



суточной дозе 20 мг, в дополнение к лечению препаратами, рекомендованными для лечения ХСН, отразилось в снижении среднего показателя при контроле через 3 и 12 месяцев. Изначальное снижение показателя к 3 месяцу лечения близко к достоверному, но в последствии сменяется постепенным ростом к 12 месяцу наблюдения.

Следует отметить, что после 3 месячного контроля скорость нарастания уровня ФНО-а происходит в обеих группах примерно одинаково, несмотря на использование в лечении симвастатина в группе вмешательства по сравнению с группой сравнения.

Оценка риска развития сердечно – сосудистых осложнений и прогрессирования заболевания осуществлялась через определение динамики уровня ФНО-а 1 растворимого рецептора. Известно, что растворимые рецепторы образуются в результате протеолитического отщепления мембранных молекул или путем их секреции по механизму альтернативного сплайсинга. Выполнено исследование у тех пациентов, у которых была возможность оценить результаты перед проведением наблюдения и в контрольные точки на 3 и 12 месяцах работы. Оценены результаты у 15 пациентов в группе сравнения и у 28 пациентов группы назначения симвастатина. Возрастные нормы этого показателя для лиц пожилого и старческого возраста официально не определены. Результаты измерялись в нг/мл и отражены на рисунке 7.

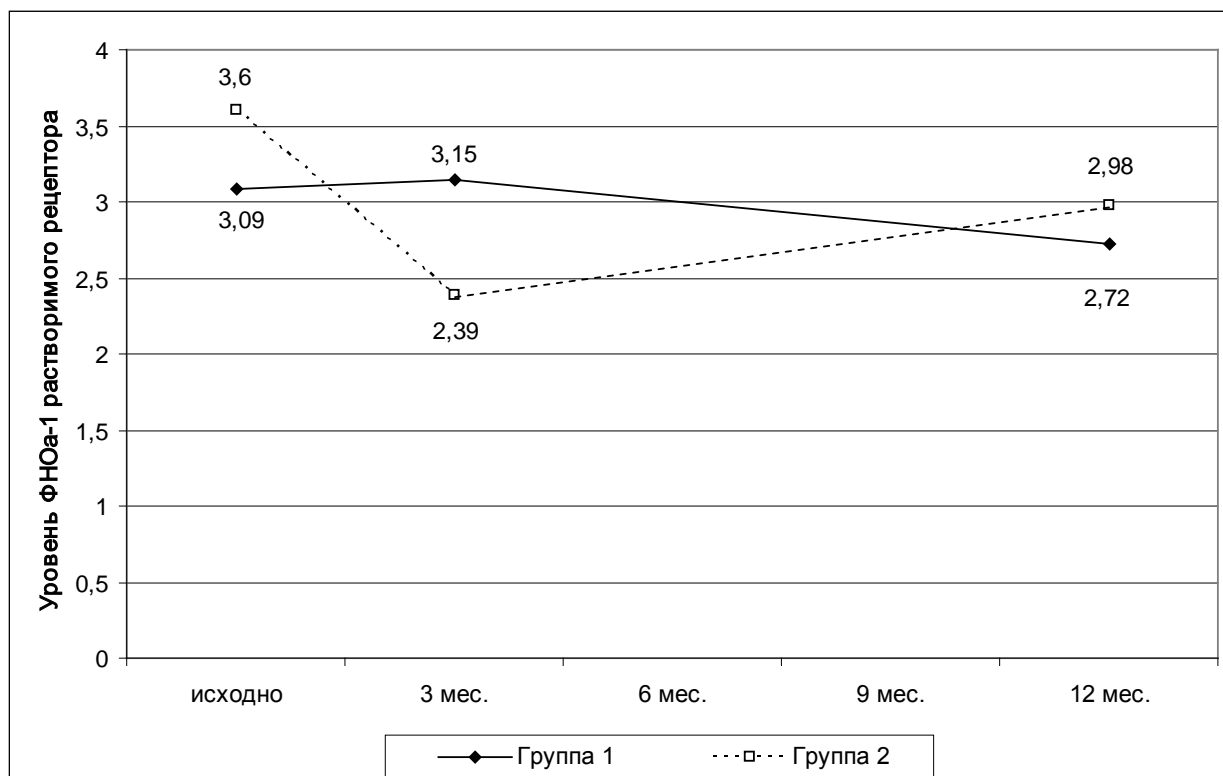


Рисунок 7. Динамика уровня ФНО-а 1 растворимого рецептора в зависимости от применения симвастатина

Исходя из полученных результатов закономерное достоверное увеличение или уменьшение исследуемого показателя, сохраняющееся в динамике, не отмечено. По-видимому, у лиц старческого возраста имеет место многофакторное влияние на уровень ФНО-а 1 растворимого рецептора, среди которых вмешательство использования симвастатина в дозе 20 мг в сутки не оказывало значимых изменений. Возможно, в данном случае, имеет место относительно небольшое число наблюдений.

### 3.5 Изменения некоторых показателей гуморального и клеточного звена иммунной системы

Возможность препаратов группы статинов влиять на состояние иммунной системы макроорганизма является одним из ведущих эффектов этой группы лекарственных средств, позволяющих получить многие положительные

клинические эффекты. Иммуотропный эффект является плеiotропным и, скорее всего, не одинаков для статинов разных групп. Потенцирование снижения иммунного ответа, ведущее к достоверному увеличению онко - патологии по результатам большинства крупных исследований у пациентов не выявлено. Но как меняются основные иммунные показатели у лиц старческого возраста при приеме относительно небольшой дозы симвастатина (20 мг), не ясно. Результаты изменения стандартной иммунограммы при наблюдении за пациентами с ХСН старческого возраста в течение 12 месяцев на фоне назначения 20 мг симвастатина представлены в таблице 10.

Таблица 10

Изменения некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов в зависимости от применения симвастатина

Параметр	Группа 1 (n = 41)			
	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	
CD 3 (%)	62,0 (56,0 – 66,0)	62,0 (58,0 – 65,0)	60,5 (55,0 – 66,0)	> 0,05
CD 4 (%)	35,5 (32,0 – 38,0)	35,5 (35,0 – 38,0)	35,0*(32,0 – 36,0)	<sup>1,3</sup> = <b>0,059</b>
CD 8 (%)	22,0 (21,0 – 24,0)	22,0 (22,0 – 24,0)	22,0 (20,0 – 24,0)	> 0,05
CD4/CD8	1,6	1,6	1,6	> 0,05
CD 16 (%)	15,0 (12,0 – 18,0)	15,0 (15,0 – 17,0)	15,0*(12,0 – 15,0)	<sup>1,3</sup> < <b>0,01</b>
CD 18 (%)	15,0**(12,0–18,0)	15,0 (12,0 – 17,0)	12,0 (12,0 – 15,0)	> 0,05
CD 22 (%)	18,0 (17,0 – 21,0)	20,0 (17,0 – 22,0)	18,0 (17,0 – 22,0)	> 0,05
CD 25 (%)	12,0 (10,0 – 12,0)	10,0 (8,0 – 12,0)	10,0 (8,0 – 12,0)	> 0,05
CD 71 (%)	10,0 (8,0 – 15,0)	12,0 (8,0 – 12,0)	10,0 (8,0 – 12,0)	> 0,05
CD 95 (%)	10,0 (8,0 – 12,0)	12,2 (8,0 – 13,0)	10,0* (8,0 – 11,0)	<sup>1,3</sup> < <b>0,01</b>
CD 45 RA (%)	22,0 (20,0 – 26,0)	22,0 (21,0 -28,0)	24,0 (21,0 – 26,5)	> 0,05
HLA – DR (%)	19,0**(17,0–21,0)	19,0 (17,0 – 20,0)	17,0 (15,0 – 19,5)	> 0,05
ЦИК	45,0 (27,0 – 56,0)	48,0 (32,0 – 61,0)	36,0 (24,0 – 45,0)	> 0,05

Размеры ЦИК	1,14 (1,00 – 1,20)	1,05 (0,9 – 1,20)	1,09 (0,98 – 1,20)	> 0,05
Комплемент (СН 50)	67,2 (60,8 – 75,2)	65,8 (57,2 – 75,2)	70,0 (65,7 – 73,3)	> 0,05
Ig А г/л	1,99 (1,50 – 2,20)	1,99 (1,50 – 2,30)	1,99 (1,50 – 2,00)	> 0,05
Ig М г/л	1,40 (1,20 – 1,50)	1,70 (1,19 – 2,00)	1,19 (1,19 – 1,80)	> 0,05
Ig G г/л	10,90 (9,40–11,45)	11,05 (9,70–12,00)	11,00*(10,5–12,0)	<sup>1,3</sup> < <b>0,05</b>
апоптоз лимфоцитов %	3,0 (2,0 – 5,0)	4,0 (2,0 – 6,0)	3,0 (2,0 – 5,0)	> 0,05
Параметр	Группа 2 (n = 46)			
	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	
CD 3 (%)	58,5 (52,5 – 62,5)	61,5 (52,0 – 68,0)	57,5 (52,5 – 63,0)	> 0,05
CD 4 (%)	34,0 (32,0 – 36,0)	35,5 (30,0 – 38,0)	35,0 (32,0 – 36,5)	> 0,05
CD 8 (%)	22,0 (20,0 – 24,0)	21,5 (20,0 – 24,0)	22,5 (21,5 – 23,5)	> 0,05
CD4/CD8	1,5	1,5	1,5	> 0,05
CD 16 (%)	15,0 (12,0 – 17,0)	16,0 (12,0 – 18,0)	17,5 (11,5 – 18,0)	> 0,05
CD 18 (%)	15,0 (12,0 – 18,0)	13,5 (12,0 – 15,0)	14,0 (12,0 – 17,5)	> 0,05
CD 22 (%)	19,0 (17,0 – 21,0)	18,5 (17,0 – 22,0)	17,0 (16,0 – 22,0)	> 0,05
CD 25 (%)	12,0 (9,0 – 16,0)	10,0 (8,0 – 15,0)	10,0 (6,5 – 12,0)	> 0,05
CD 71 (%)	12,0 (9,0 – 15,0)	10,0 (8,0 – 15,0)	11,0 (6,5 – 13,5)	> 0,05
CD 95 (%)	11,0 (10,0 – 12,0)	12,0 (8,0 – 18,0)	12,0 (8,5 – 13,5)	> 0,05
CD 45 RA (%)	21,5 (20,0 – 27,0)	25,0 (22,0 – 28,0)	20,5 (22,0 – 21,5)	> 0,05
HLA – DR (%)	18,5 (17,0 – 21,5)	17,0 (15,0 – 21,0)	18,5*(14,0 – 20,0)	<sup>1,3</sup> < <b>0,01</b>
ЦИК	36,0 (25,0 – 56,0)	44,0 (27,0 – 51,5)	36,0 (23,0 – 52,0)	> 0,05
Размеры ЦИК	1,10 (1,00 – 1,30)	1,10 (1,00 – 1,20)	1,02*(0,96 – 1,10)	<sup>1,3</sup> < <b>0,05</b>
Комплемент (СН 50)	59,6 (55,3 – 69,3)	65,2 (56,7 – 70,3)	67,3*(59,7 – 70,9)	<sup>1,3</sup> < <b>0,05</b>
Ig А г/л	2,0 (1,45 – 2,00)	1,75*(1,30 – 2,10)	1,8*(1,45 – 2,00)	<sup>1,3</sup> < <b>0,01</b>
Ig М г/л	1,30 (1,10 – 1,90)	1,20 (1,00 – 1,90)	1,20 (1,19 – 1,75)	> 0,05
Ig G г/л	10,20 (8,90–11,90)	10,55 (9,60–11,50)	11,00 (9,85–11,45)	> 0,05
апоптоз лимфоцитов %	3,00 (2,00 – 4,00)	2,50 (2,00 – 6,00)	3,00 (2,00 – 5,00)	> 0,05

\* достоверность различия показателя в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона;

\*\* достоверность различия показателя между группами; расчет выполнен методом Манна – Уитни.

Изначально достоверная разница между группами исследуемых пациентов наблюдалась лишь по типу клеток CD 18 и HLA – DR. Оба показателя в группе использования симвастатина достоверно превосходили аналогичные показатели группы сравнения. CD 18 – маркер молекул адгезии интегринов, а HLA – DR – маркер поздней активации лимфоцитов.

К концу проведения исследования различия между основной группой и группой сравнения по этим показателям нивелировались. CD 18 в основной группе снизился с 14,7% на начало исследования до 13,2% на конец года, а в группе сравнения на аналогичные периоды показатели составляли 13,0% и 12,9% соответственно. Также следует отметить достоверное снижение уровня CD 16 (натуральные киллеры) в группе вмешательства с 16,3% до 13,9% на конец исследования, что не произошло в группе сравнения. В этой группе уровень CD 16 изменился с 15,0% до 14,7%. С учетом снижения на уровне статистической вероятности количества Т-хелперной популяции лимфоцитов (CD 4) в группе дополнительного применения симвастатина в суточной дозе 20 мг, можно говорить о выявлении тенденции к иммуносупрессии у этой группы больных. Также следует отметить через 12 месяцев наблюдения исчезновение достоверной разницы между группой сравнения и группой вмешательства по уровню CD 18 (молекул адгезии интегринов). Показатель HLA – DR менялся разнонаправлено в группе вмешательства и в группе сравнения. В группе сравнения произошёл достоверный рост с 17,4% до 19,1%, а в группе вмешательства – планомерное снижение с 18,8% до 17,5%.

Рассматривая реализацию апоптоза лимфоцитов, следует отметить, что в группе вмешательства готовность лимфоцитов к апоптозу к концу проводимого исследования достоверно уменьшилась (CD 95) при неизменном количестве клеток с реализованной программой апоптоза, оцениваемой морфологически по числу клеток с апоптотической

фрагментацией ядра. Примерно такая же динамика уровней CD 4, CD 16, CD 95, HLA – DR получена в работе Т.Ю. Атамановой (2006).

Показатели гуморального иммунитета в исследуемых группах в начале исследования существенно не различались. После завершения исследования отмечен достоверный рост уровня Ig G, что не достоверно, но отмечалось и в группе сравнения. Подобные результаты были получены и при оценке воздействия аторвастатина в суточной дозе 10 и 20 мг [Татенкулова С.Н. и соавт., 2009]. В этой же работе повышение уровня IgG сопряжено с повышением уровня IL-10, через который, в свою очередь, происходит снижение выработки ФНО-а, IL-6, хемокинов. Результатом снижения выработки ФНО-а, IL-6, хемокинов является уменьшение инфильтрации сердца и сосудов макрофагами [Stumpf C., et al., 2008; Stumpf C., et al., 2009]. Повышение уровня IL-10 также ассоциируется с благоприятным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом [Heeschen C. et al., 2003].

### **3.6 Динамика уровня оксида азота плазмы и способности моноцитов продуцировать оксид азота спонтанно и после стимуляции**

Перед началом проведения исследования предполагалось оценивать уровень оксида азота сыворотки плазмы крови методом определения нитратов и нитритов, исходя из возможности улучшения азотовыделительной функции сосудистого эндотелия под воздействием симвастатина. Оценены результаты обследования у 17 пациентов в группе сравнения и 23 пациентов в группе вмешательства. По результатам оценки уровня NO плазмы были получены средние показатели, отраженные на рисунке 8.

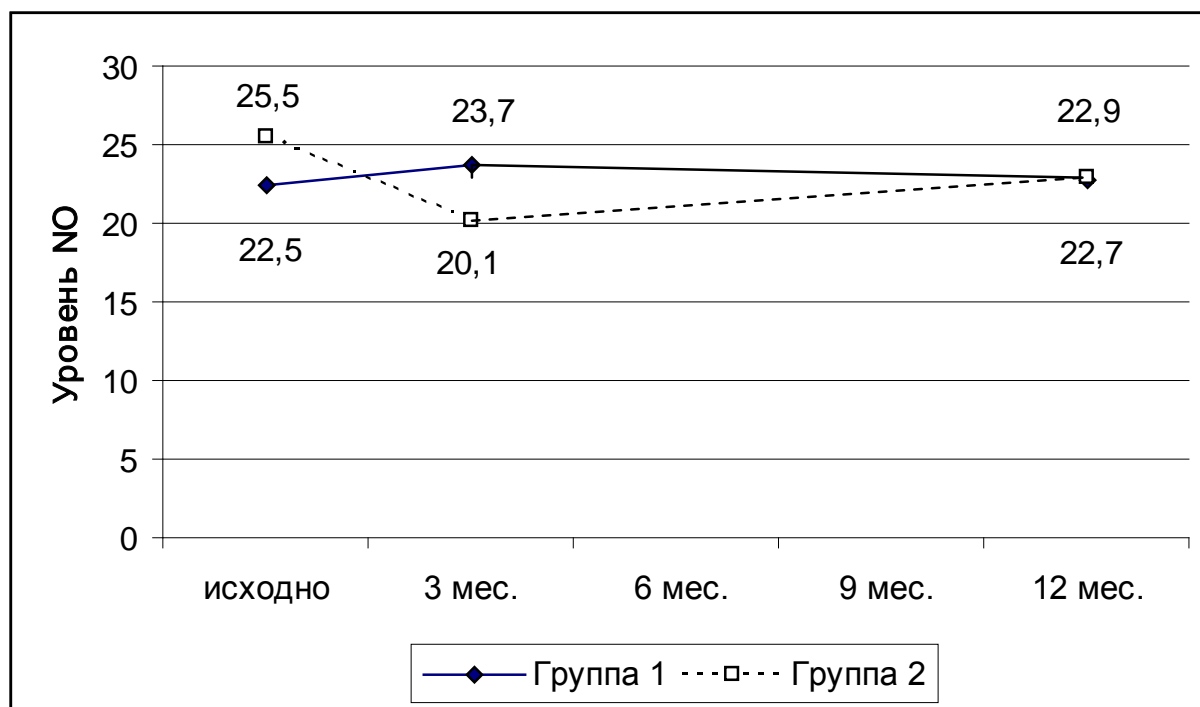


Рисунок 8. Динамика уровня оксида азота плазмы в зависимости от применения симвастатина

В целом по подгруппам больных уровень оксида азота, независимо от применения симвастатина, достоверно не изменялся. Проблематичность получения закономерной динамики уровня NO плазмы крови в данных подгруппах обусловлена, скорее всего, плохо учитываемой в клинических условиях динамикой приема нитросодержащих препаратов пролонгированного действия самими пациентами. У кого-то эти препараты назначались на постоянный прием, а у кого-то – отменялись, в зависимости от клинического состояния пациента. Для получения более достоверного ответа на вопрос о способности влияния статинов на выработку NO клетками, была рассмотрена эта способность на примере культивированных моноцитов. У обследуемых больных были выделены и культивированы моноциты в соответствии с описанной ранее методикой. После чего, была определена их способность продуцировать NO спонтанно и после

стимуляции мукополисахаридами. Полученные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

Способность моноцитов вырабатывать NO в разных группах исследования

Группа больных	спонтанно			после стимуляции		
	исходно	3 месяца	12 месяцев	исходно	3 месяца	12 месяцев
	Me (25 - 75%)	Me (25 - 75%)	Me (25 - 75%)	Me (25 - 75%)	Me (25 - 75%)	Me (25 - 75%)
Группа 1 (n=23)	45,9 (36,0 - 69,1)	49,6 (36,5 - 78,6)	44,3 (23,1 - 54,3)	69,3 (55,0 - 87,0)	86,3* (65,3 - 114,3)	97,2* (68,1 - 98,2)
Группа 2 (n=17)	65,3 (44,1 - 72,3)	69,3 (56,2 - 125,3)	30,0 (24,5 - 50,8)	70,3 (69,2 - 98,3)	50,1 (46,3 - 78,3)	62,9 (53,4 - 82,6)

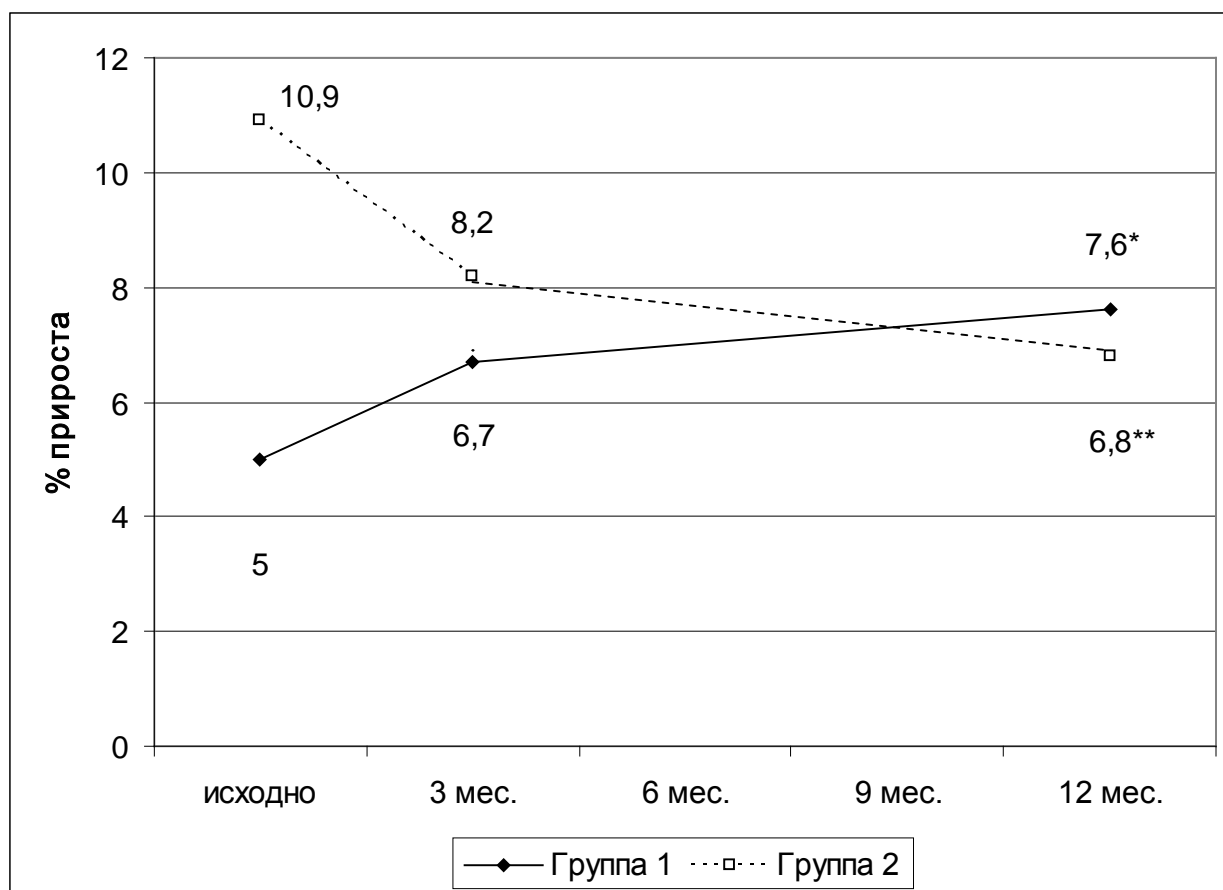
\* достоверность различия показателя в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона ( $p = 0,05$ ).

По результатам выполненных проб уровень спонтанной выработки NO в обеих группах в начале исследования достоверно не отличался. В основной группе уровень стимулированной продукции оксида азота через 3 месяца достоверно увеличивался, а через 12 месяцев сохранялся на повышенном от момента первичного исследования уровне. В группе сравнения эта способность вырабатывать моноцитами оксид азота существенно не менялась. Эти данные согласуются с результатами определения количества ФНО-а в группе воздействия симвастатином, которые также снижались, что отражает угнетающее действие симвастатина на секрецию макрофагами данного цитокина, обладающего провоспалительными и апоптогенными эффектами. В данном эксперименте влияние привнесенного воздействия пролонгированных нитратов не важно.



### 3.7 Влияние применения симвастатина в суточной дозе 20 мг на функцию сосудистого эндотелия

Рассматривая сосудистые эффекты применения симвастатина у данной группы больных, оценивалась способность сосудов плеча к эндотелий – зависимой вазодилатации. Сразу же следует сказать о том, что, изначально, показатели ЭЗВД достоверно различались у больных группы сравнения по отношению к средним показателям у пациентов в группе вмешательства. Динамика изменения результатов представлена на рисунке 9.



\* $p < 0,05$ , \*\*  $p = 0,057$ ; достоверность различий показателя в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона

Рисунок 9. Динамика ЭЗВД в зависимости от использования симвастатина

Представленные графики наглядно демонстрируют близкое к достоверному ухудшение эндотелий - зависимой вазодилатации в группе сравнения и достоверное улучшение этого показателя в группе дополнительного приема симвастатина. Клинически этот эффект можно было наблюдать практически через 1 – 3 месяца, когда часть больных со стенокардией напряжения уменьшили дозу или отказывались от приема пролонгированных нитратов; у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей увеличивалась дистанция прохождения привычного участка пути без остановки, уменьшалась частота и интенсивность ночных судорог в икроножных мышцах. Возможно, с этим же эффектом связано уменьшение головокружения и головных болей, а у 1 пациента нормализовался стул (до назначения статинов пациент несколько лет страдал констипацией).

### **3.8 Динамика развития атеросклеротического процесса в сонных артериях в зависимости от применения симвастатина**

Оценивая уровень развития атеросклеротического процесса в сосудистой стенке, была рассмотрена динамика толщины комплекса “интима - медиа” (ТКИМ) правой и левой сонных артерий. Для удобства расчетов изменений в правой и левой сонных артериях у каждого пациента рассматривались как отдельный случай (124 случая в группе вмешательства и 126 случаев в группе контроля). Полученные результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12

## Динамика ТКИМ в исследуемых группах

Группа Исследован - ия	ПОСА			ЛОСА		
	исходно	3 месяца	12 месяцев	исходно	3 месяца	12 месяцев
	Me (25% – 75%)	Me (25% – 75%)	Me (25% – 75%)	Me (25% – 75%)	Me (25% – 75%)	Me (25% – 75%)
Группа 1 (n = 124)	1,3 ± 0,06	1,3 ± 0,04	1,3 ± 0,03	1,3 ± 0,06	1,3 ± 0,05	1,3 ± 0,03
Группа 2 (n = 126)	1,2 ± 0,04	1,3 ± 0,04	1,4* ± 0,05	1,2 ± 0,04	1,2 ± 0,04	1,4**± 0,05

ПОСА – правая общая сонная артерия, ЛОСА – левая общая сонная артерия

\*p < 0,01, \*\*p < 0,001

\* достоверность различия показателя в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона

Как видно из представленной таблицы, изначально показатели ТКИМ в обеих группах существенно не различались и были выше нормы, что косвенно свидетельствует о значительном развитии атеросклеротического процесса в исследуемых сосудах. При контроле ТКИМ в группе дополнительного применения симвастатина отмечается отсутствие динамики нарастания показателя, при достоверном росте ТКИМ в группе сравнения. Увеличение показателя толщины комплекса “интима-медиа” в группе сравнения происходило симметрично по обеим сонным артериям. Средние показатели ТКИМ в группе применения симвастатина не изменились в течение всего периода исследования.

Параллельно измерению ТКИМ происходила простая оценка дифференциации слоёв комплекса “интима – медиа – адвентиция”. Для оценки результата количественно оценили хорошую дифференциацию слоёв в 2 балла, размытость слоёв – в 1 балл, отсутствие дифференциации слоёв – 0

баллов. В группе применения симвастатина обследовано в динамике 124 сосуда, в группе сравнения – 126. При оценке состояния сосудистой стенки, независимо от приёма симвастатина в вышеуказанной фиксированной дозе, происходила прогрессивная потеря дифференциации слоёв сосудистой стенкой. Возможно, в группе сравнения данная тенденция имеет более четкую закономерность, но общая закономерность потери дифференциации слоев однозначна. Полученные данные приведены в таблице 13.

Таблица 13

## Динамика дифференциации слоев сосудистой стенки

Показатель	Группа 1 (n = 124)			Группа 2 (n = 126)		
	0	1	2	0	1	2
исходно	55,6% (69)	33,9% (42)	10,5% (13)	53,2% (67)	34,1% (43)	12,7% (16)
3 месяца	75%* (93)	16,9%* (21)	8,1% (10)	72,2%* (91)	23,0%* (29)	4,8% (6)
12 месяцев	59,7% (74)	37,1% (46)	3,2%* (4)	76,2%* (96)	21,4%* (27)	2,4%* (3)
p	1,2 < <b>0,05</b>	1,2 < <b>0,05</b>	1,3 < <b>0,05</b>	1,2,3 < <b>0,001</b>	1,2,3 < <b>0,05</b>	1,3 < <b>0,05</b>

% приведены от общего числа обследованных сосудов в группе на данный момент; в скобках приведены абсолютные числа обследованных сосудов на данный момент;

\* достоверность различия показателя в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона

Помимо оценки дифференциации слоев, выполнялась оценка динамики (появления, роста, регрессии) атеросклеротических бляшек в месте бифуркации правой и левой сонных артерий. Динамика появления бляшек отражена в таблице 14. Данные приведены как % от общего количества случаев в исследуемой группе.

## Динамика появления атеросклеротических бляшек в сонных артериях

Показатель	Группа 1 (n = 124)			p	Группа 2 (n = 126)			p
	исходно	3 мес.	12 мес.		исходно	3 мес.	12 мес.	
Есть бляшка	31,5%	46,8%*	47,6%*	<b>1,2,3 &lt; 0,05</b>	29,7%	46,7%*	52,4%*	<b>1,2,3 &lt; 0,001</b>
Нет бляшки	68,5%	53,2%	52,4%		70,3%	53,3%	47,6%	

\* достоверность появления различия показателя в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона.

Исходно исследуемые группы по числу регистрируемых бляшек практически не различались. В дальнейшем, при оценке динамики процесса, произошло достоверное нарастание числа пораженных сосудов в сравнении с исходными данными, независимо от применения симвастатина. Возможно, скорость образования бляшек была несколько меньше в группе приема симвастатина, но достоверность различий также не была обнаружена. Динамика развития атеросклеротических бляшек оценивалась по их продольной длине в сосуде в миллиметрах (мм). Оценить рост бляшки по всем направлениям используемым методом обследования не представлялось возможным. Для того чтобы оценить прогрессию появившихся бляшек между исследованиями, оценивалась средняя длина бляшек по всей группе исследуемых больных, при принятии длины бляшки в момент её отсутствия за 0 мм. Результаты средних показателей для всех больных исследуемых групп представлены в таблице 15.

## Динамика средних показателей роста атеросклеротических бляшек

Показатель	исходно	3 месяца	12 месяцев
Группа 1 (n = 124)	0,9 мм	1,2 мм	1,0 мм
Группа 2 (n = 126)	0,4* мм	0,8* мм	0,9 мм
Достоверность различий между группами	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,01</b>	> 0,05

\* достоверность различий между исследуемыми группами; расчет выполнен методом Манна – Уитни.

При рассмотрении результатов первичного обследования больных была выявлена достоверная разница между группами. У больных в группе сравнения определялась меньшая средняя длина атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Динамическое наблюдение за процессом роста бляшек у каждого конкретного больного в разных группах не всегда отражает однонаправленный процесс. В обеих группах отмечался как процесс роста, так и случаи регрессии атеросклеротических бляшек. Конечно, случаи регресса были редки и в основном отмечались в бляшках без отложения кальция. При наблюдении в динамике постепенно стиралась разница между группами по этому показателю, и при оценке результатов в конце исследования, достоверности между группами не было.

Таким образом, практически все представленные методы исследования состояния сосудистой стенки, её структуры и функциональной способности свидетельствуют о замедлении процессов развития атеросклеротического процесса в группе применения симвастатина, но не об остановке этого процесса вообще. В группе же контроля отмечается прогрессивное развитие атеросклеротических изменений в сосудистой стенке сонных артерий с

постепенной потерей функции сосудистого эндотелия к эндотелий - зависимой вазодилатации.

### **3.9 Результат применения 20 мг симвастатина на динамику показателей Эхо-ДКГ**

Возможность негативного влияния назначения статинов на насосную функцию сердца обсуждается в научных кругах кардиологов в связи с известным отрицательным влиянием препаратов этой группы на обмен убихинона. По данным проведенных исследований в доступной для анализа литературе, прямых подтверждений снижения насосной функции миокарда получено не было. Но, вместе с тем, в данном исследовании наблюдаемая группа больных, вследствие преклонного возраста пациентов и наличия у них уже имеющейся сердечной недостаточности, подвержена большему риску клинического проявления нарушений насосной функции миокарда из-за нарушения обмена убихинона.

При анализе Эхо-доплер КГ использовались данные больных, имевших трёхкратное исследование. В группе больных, принимавших симвастатин, оценены показатели у 65 пациентов, а в группе сравнения – у 60. Фракция выброса < 40% первично определялась у 4 пациентов в группе вмешательства и в группе сравнения (6,2% и 6,7% соответственно). Фракция выброса более 50% – у 54 (83,1%) пациентов в группе приёма симвастатина и 52 (86,7%) пациентов в группе сравнения. Достоверных различий в исходных результатах между группами больных не было. Результаты оценки данных Эхо-ДКГ в динамике у больных, закончивших исследование, приведены в таблице 16.

## Динамика Эхо-ДКГ показателей у больных на фоне лечения

Группа 1 (n = 65)				
Значение	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25% - 75%)	Me (25% - 75%)	Me (25% - 75%)	
КСР (см)	3,90 (3,22 - 4,20)	3,90 (3,40 - 4,30)	3,90 (3,32 - 4,30)	> 0,05
КСО (мл)	67,0 (46,0 - 81,0)	67,0 (54,0 - 87,0)	58,0 (46,0 - 88,0)	> 0,05
КДР (см)	5,40 (5,10 - 6,00)	5,50 (5,00 - 6,10)	5,50 (5,00 - 6,00)	> 0,05
КДО (мл)	144,5 (127,0 - 179,0)	150,0 (119,0 - 180,0)	149,5 (121,0 - 180,0)	> 0,05
ЛПр (см)	4,20 (3,80 - 4,50)	4,20 (3,80 - 4,50)	4,20*(3,90 - 4,70)	< <b>0,05</b>
МЖП (см)	1,20 (1,10 - 1,30)	1,20 (1,10 - 1,26)	1,20 (1,10 - 1,30)	> 0,05
ЗСЛЖ (см)	1,20 (1,10 - 1,20)	1,20 (1,10 - 1,20)	1,20 (1,10 - 1,22)	> 0,05
ФВ (%)	54,0 (49,5 - 63,5)	55,0 (49,0 - 62,0)	56,0 (51,0 - 63,0)	> 0,05
ФС (%)	29,0 (26,0 - 34,0)	31,0 (26,0 - 34,0)	30,0 (27,0 - 35,0)	> 0,05
УО (мл)	84,5 (73,5 - 99,5)	80,0 (68,5-102,0)	83,0 (73,0 - 95,0)	> 0,05
Е/А	0,67 (0,53 - 0,75)	0,74*(0,60 - 0,83)	0,71 (0,57 - 0,79)	< <b>0,05</b>
Диаметр ЛА (см)	2,30 (2,00 - 2,40)	2,20 (2,00 - 2,40)	2,20 (2,00 - 2,40)	> 0,05
СДПЖ	26,0 (9,0 - 37,5)	27,0 (16,5 - 36,0)	29,5 (12,0 - 40,0)	> 0,05
Правое предсердие	1761 (1457-2268)	1845 (1386-2209)	1951 (1480-2156)	> 0,05
НА клапана	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 (0,00 - 1,00)	1,00*(0,00 - 1,00)	< <b>0,05</b>
НМ клапана	1,00 (1,00 - 1,05)	1,00 (1,00 - 1,50)	1,00 (1,00 - 2,00)	> 0,05
НТ клапана	1,00 (0,00 - 1,00)	1,00 (0,00 - 1,50)	1,00 (0,00 - 1,50)	> 0,05
Группа 2 (n = 60)				
Значение	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25% - 75%)	Me (25% - 75%)	Me (25% - 75%)	
КСР (см)	3,50 (3,05 - 3,95)	3,50 (3,10 - 4,00)	3,5 (3,05 - 4,05)	> 0,05
КСО (мл)	48,0 (38,0 - 71,0)	42,0 (38,0 - 61,0)	47,0 (36,5 - 61,0)	> 0,05
КДР (см)	5,20 (4,80 - 5,70)	5,30 (4,80 - 6,10)	5,20 (4,75 - 5,88)	> 0,05
КДО (мл)	138,0 (120,0 - 167,0)	126,0 (108,0 - 144,0)	132,5 (117,5 - 157,0)	> 0,05
ЛПр (см)	4,10 (3,70 - 4,60)	4,10 (3,70 - 4,40)	4,20*(3,90 - 4,50)	< <b>0,05</b>
МЖП (см)	1,10 (1,00 - 1,20)	1,20 (1,00 - 1,30)	1,10 (1,00 - 1,25)	> 0,05
ЗСЛЖ (см)	1,10 (1,00 - 1,20)	1,20*(1,00 - 1,30)	1,10 (1,00 - 1,20)	< <b>0,05</b>
ФВ (%)	58,5 (50,0 - 67,5)	61,0 (52,0 - 68,0)	59,0 (52,0 - 65,5)	> 0,05



ФС (%)	33,0 (27,0 - 35,0)	34,0 (30,5 - 37,0)	32,0 (29,0 - 38,0)	> 0,05
УО (мл)	83,0 (68,5 - 96,0)	80,0 (67,0 - 92,0)	88,0 (62,0 - 95,0)	> 0,05
Е/А	0,72 (0,64 - 0,83)	0,77 (0,65 - 0,87)	0,72 (0,57 - 0,83)	> 0,05
Диаметр ЛА (см)	2,20 (1,90 - 2,40)	2,20 (1,90 - 2,50)	2,30 (2,00 - 2,50)	> 0,05
СДПЖ	30,0 (16,0 - 41,0)	34,0 (16,0 - 44,0)	40,0*(24,0 - 48,0)	= <b>0,05</b>
Правое предсердие	1501 (1292 - 2043)	1580 (1259 - 2092)	1781* (1440 - 2332)	< <b>0,05</b>
НА клапана	0,50 (0,00 - 1,00)	0,50 (0,00 - 1,00)	1,00 (0,00 - 1,00)	> 0,05
НМ клапана	1,00 (1,00 - 2,00)	1,00 (1,00 - 2,00)	1,00 (1,00 - 2,00)	> 0,05
НТ клапана	1,00 (0,50 - 2,00)	1,00 (0,50 - 2,00)	1,00*(1,00 - 2,00)	< <b>0,01</b>

Используемые сокращения: КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, КСО – конечный систолический объём, КДО – конечный диастолический объём, ЛПр – поперечный размер левого предсердия, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ФВ – фракция выброса, ФС – функция сократимости, УО – ударный объём левого желудочка, Е/А – соотношение пиков скоростей раннего диастолического наполнения и систолы предсердий, ЛА – лёгочная артерия, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, НА клапана – недостаточность аортального клапана, НМ клапана – недостаточность митрального клапана, НТ клапана – недостаточность трикуспидального клапана

\* достоверность появления различий показателя в группе по сравнению с исходным результатом; расчет выполнен методом Уилкоксона

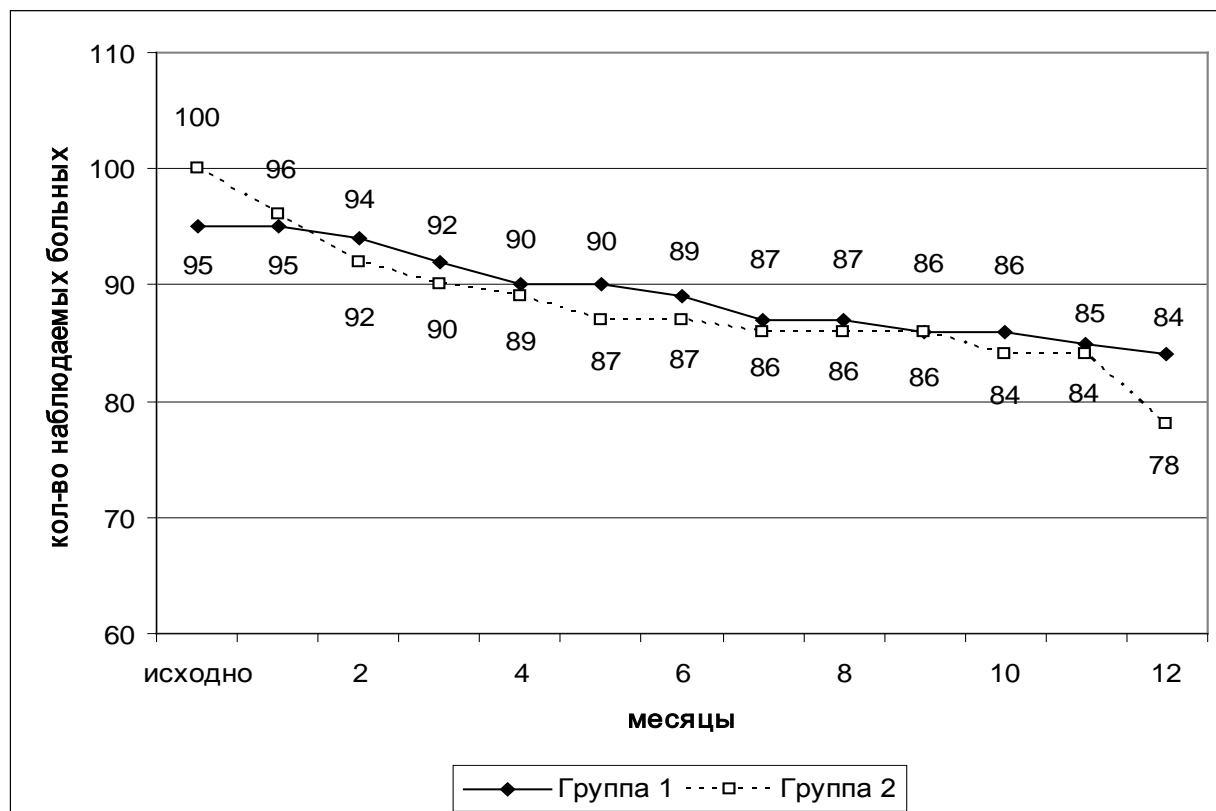
При исследовании пациентов основной группы и группы сравнения были получены данные, характерные для пациентов с ХСН старших возрастных групп и характеризующиеся преобладанием диастолической дисфункции и небольшим процентом больных со снижением систолической функции левого желудочка. На фоне проводимого лечения у всех пациентов обеих групп с ФВ менее 40% удалось добиться её повышения до 40% и более. Показатели диастолической дисфункции миокарда левого желудочка на фоне лечения вели себя не однозначно. В группе сравнения через 3 месяца отмечалось не достоверное улучшение, которое через 12 месяцев полностью исчезало, а итоговый средний показатель снижался ниже исходного уровня, что свидетельствует об ухудшении диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и соотносится с закономерностью течения ХСН. В группе, принимавшей дополнительно к лечению симвастатин, через 3 месяца

отмечено достоверное улучшение диастолической дисфункции ( $p = 0,038$ ), которое сохранялось до конца года ( $p = 0,059$ ). У больных с “псевдонормальным” показателем, независимо от группы наблюдения, происходило: либо снижение начальных показателей, либо развивалось устойчивое нарушение ритма в виде трепетания или мерцания предсердий (2 пациента). Что касается систолической функции левого желудочка, то в обеих группах она достоверно не изменилась и, что очень важно для пациентов из группы дополнительного применения симвастатина, даже не имела тенденции к снижению. При оценке комплекса изменений в группе сравнения отмечается достоверное нарастание признаков левожелудочковой недостаточности, что получило подтверждение в росте размеров левого предсердия, систолического давления в правом желудочке, размеров правого предсердия и степени недостаточности трикуспидального клапана. При оценке этих же показателей у пациентов, получавших дополнительно к лечению симвастатин, отмечалось лишь достоверное нарастание размеров левого предсердия на фоне увеличения степени недостаточности аортального клапана в целом по изучаемой группе больных.

Таким образом, используемая доза препарата (симвастатин 20 мг в сутки) в среднем по группе не привела к кардиодепрессивному эффекту и позволила несколько уменьшить диастолическую дисфункцию левого желудочка в наблюдаемый период времени.

### **3.10 Развитие конечных точек исследования и анализ случаев преждевременного прекращения больными исследования**

После анализа всех случаев преждевременного развития исходов заболевания были выстроены кривые наступления исходов (жестких конечных точек). Результат исследования отражён на рисунке 10.



\*  $p < 0,05$ , достоверность появления различия между группами по количеству наблюдаемых больных; расчет выполнен методом Кокса.

Рисунок 10. Количество больных разных групп, находящихся под наблюдением

Процесс расхождения кривых наступления острых сосудистых событий и летальных исходов наблюдался уже после 1 месяца применения симвастатина в суточной дозе 20 мг. Этот эффект сохранялся весь период наблюдения. Наибольшие изменения между группами произошли в первые 5 месяцев применения симвастатина в группе вмешательства. В конце исследования в контрольной группе из 100 наблюдаемых больных осталось 78, а в группе вмешательства из 95 наблюдаемых пациентов – 84. Причины развития конечных точек до достижения больными рубежа 12 месячного наблюдения отражены в таблице 17.

## Причины исходов заболевания в разных группах больных

Группа исслед-я	Прогр. стеноч-я	ОИМ	ОНМК	ВС	РАо	ТЭЛА	ТМА	Всего
Группа 1	2	2	2* (2*)	4 (4)	0	1 (1)	0	11 (7)
Группа 2	7	5 (2)	4 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	22 (10)

Используемые сокращения: Прогрессирующая стенокардия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ВС – внезапная смерть в присутствии свидетелей, РАо – разрыв брюшного отдела аорты, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТМА – тромбоз мезантериальных артерий. В скобках указано число летальных исходов.

\* Отмечен случай, когда у 1 из больных развился летальный исход после приступа эпилепсии (без доказательств отсутствия ОНМК, как причины очередного приступа эпилепсии).

Большинство случаев развития конечных точек связано с патологией артериального сосудистого русла. В группе, принимавшей симвастатин, число больных с такими исходами было в 2 раза меньше, чем в группе контроля, и разница является статистически значимой и достоверной. Количество случаев с летальным исходом в группе пациентов, получавших симвастатин, было меньше по сравнению с группой сравнения, но результаты различий не достоверны. В группе сравнения развилось 10 летальных исходов, а в группе вмешательства – 7. Относительный риск развития острых сосудистых событий и внезапных смертей в группе вмешательства по отношению к группе сравнения за 1 год наблюдения составил 0,53 (ДИ 0,27-1,03,  $p=0,05$ ). Число больных старческого возраста с ИБС и явлениями ХСН, которых необходимо пролечить симвастатином в суточной дозе 20 мг в течение года для предотвращения 1 неблагоприятного исхода, равно 11.

Вместе с тем, следует отметить следующие эффекты, связанные с применением симвастатина или течением хронической сердечной недостаточности в группе вмешательства, но изначально не определенные в конечные точки. Исчезновение блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса при контроле электрокардиограммы через 1 год в группе (больной Б – в, 79 лет). Появление полной блокады правой ножки пучка Гиса при контроле через 1 год (больная Щ – на, 85 лет), несмотря на регулярный прием статинов. Через 3 месяца по ЭКГ покоя не регистрируется безболевая ишемия (больная Ж – а, 85 лет). Нарушение ритма в виде трепетания – мерцания предсердий у 4 больных появилось за 1 год наблюдения, а у 3 больных – исчезло. У 1 пациента выполнена ампутация нижней конечности на фоне длительного течения сахарного диабета с имеющейся, на начало лечения, значительной диабетической полинейроангиопатии (пациент С – н, 80 лет), хотя сам пациент отметил урежение числа приступов стенокардии при контрольном исследовании через 3 месяца. Несомненно, следует отметить и регистрацию 5 случаев улучшения функции ходьбы и уменьшения болей в голенях при ходьбе, среди которых следует отметить случай значительного улучшения функции ходьбы у пациента с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (больной Т – ко – 79 лет); расстояние ходьбы без остановки из-за болей в икрах увеличилось с 50 до 500 метров (подъем на 1 этаж в начале лечения и подъем на 3 этаж – через 1 год после лечения без остановки). В 2 случаях пациенты самостоятельно (без целенаправленного расспроса) отметили уменьшение шума в голове и эпизодов головокружения, а в 1 случае – исчезновение констипации.

В группе сравнения наблюдалось появление нарушений проводимости. Так у больного С – на (81 год) развилась полная блокада левой ножки пучка Гиса, а у больного С – ва (79 лет) – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. В двух случаях отмечено восстановление синусового ритма с

частой желудочковой экстрасистолией на фоне предшествующего ритма в виде хронической формы фибрилляции предсердий и восстановление синусового ритма без регистрируемой по ЭКГ экстрасистолии (пациент Н – лов 75 лет и пациент Т – ов, 80 лет). За период наблюдения в группе сравнения у 5 пациентов на конец наблюдения не регистрировалось нарушения ритма в виде пароксизмальной или постоянной формы мерцания – трепетания предсердий, а у 3 пациентов появились такие нарушения ритма.

Нарушения ритма, фиксированные у пациентов в начале исследования и в динамике, на момент 12 месячного исследования, не могут отражать воздействие именно симвастатина, так как пациенты принимали дополнительно такие препараты, как В – адреноблокаторы и сердечные гликозиды, и им не выполнялся такой метод исследования, как суточное мониторирование ЭКГ, наиболее полно отражающий картину происходящих изменений. Поэтому, конечные точки исследования определялись лишь констатацией летальных исходов или наступлением острых сосудистых событий, подтвержденных документально бригадой скорой медицинской помощи, выпиской из медицинского учреждения или результатами патологоанатомического исследования.

Таким образом, использование симвастатина в суточной дозе 20 мг в течение 12 месяцев у больных старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН, в выполненном исследовании позволило достоверно снизить относительный риск развития конечных точек в виде развития острого сосудистого события или внезапной смерти в группе вмешательства на 50%.

### **3.11 Динамика функционального класса ХСН у пациентов в группах исследования в зависимости от использования симвастатина**

В результате проводимого лечения у больных обеих групп изменялся функциональный класс хронической сердечной недостаточности. Этот

показатель определялся у каждого пациента изначально при выписке, после первичной коррекции существующей ХСН, и в первый день при контрольном поступлении в отделение через 3 и 12 месяцев лечения. В каждой группе (группа контроля и группа вмешательства) отмечались случаи увеличения и уменьшения функционального класса ХСН.

При оценке динамики функционального класса хронической сердечной недостаточности в группе пациентов, принимавших дополнительно к лечению симвастатин в суточной дозе 20 мг, были получены результаты, отраженные на рисунке 11.

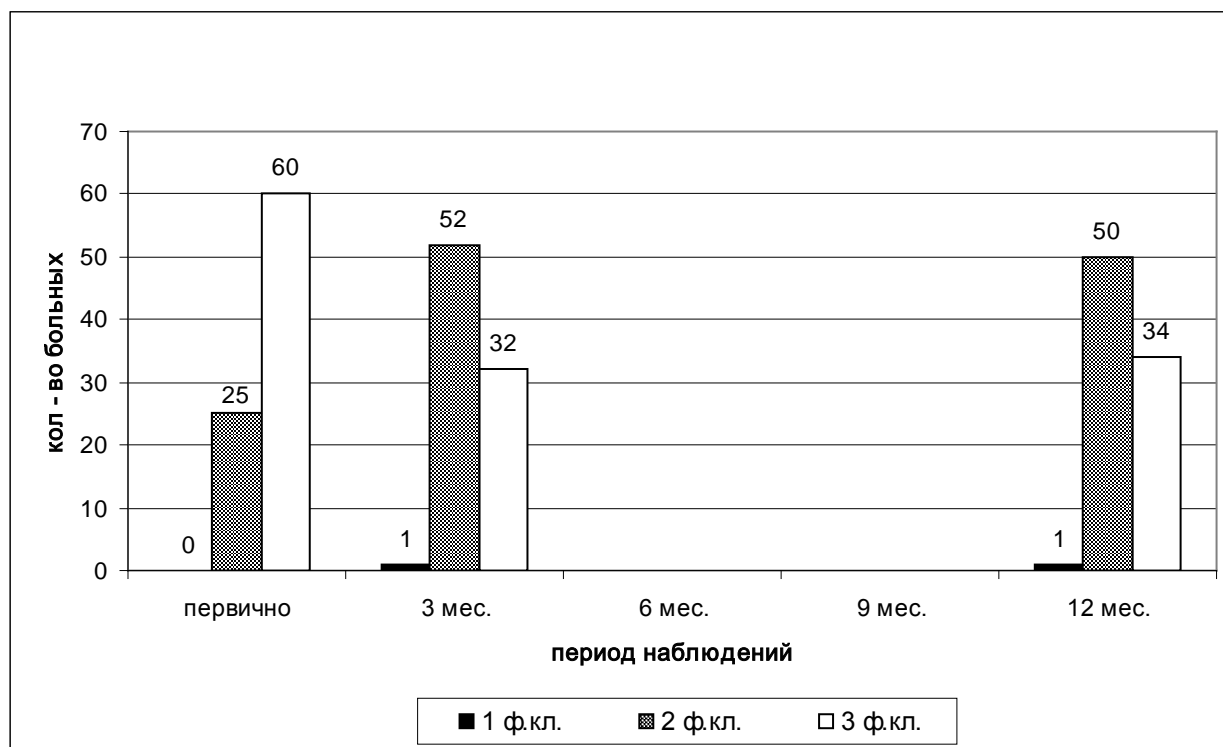


Рисунок 11. Динамика функционального класса ХСН в группе применения симвастатина (группа 1, n = 85)

Как видно из представленного графика, в группе исследуемых больных значительно уменьшилось число пациентов с 3 функциональным классом ХСН. Практически все эти пациенты отметили улучшение переносимости физических нагрузок: функции ходьбы, уменьшение одышки при подъёме по

лестнице, улучшение самообслуживания. Один из пациентов, с имеющимся изначально 2 ф. кл. ХСН, отметил значительную прибавку сил и появление возможности выполнения тяжёлой физической работы в саду (копка грядок, полив рассады из больших леек в саду, ношение ведер с землёй) в течение всего лета, что расценено как проявление 1 ф. кл. ХСН для данного возраста. Результаты приведены для 85 пациентов с учётом выбывших из исследования в этой группе больных (у 1 пациента нестабильная стенокардия развилась при нахождении в стационаре в момент 12 месячного контроля: пациент Е – ев, 79 лет). Следует отметить, что практически все изменения функционального класса ХСН, возникшие к 3 месяцу на фоне приёма симвастатина, сохранились и к 12 месяцу исследования.

В группе больных с ХСН без использования симвастатина наблюдались изменения, отраженные на рисунке 12.

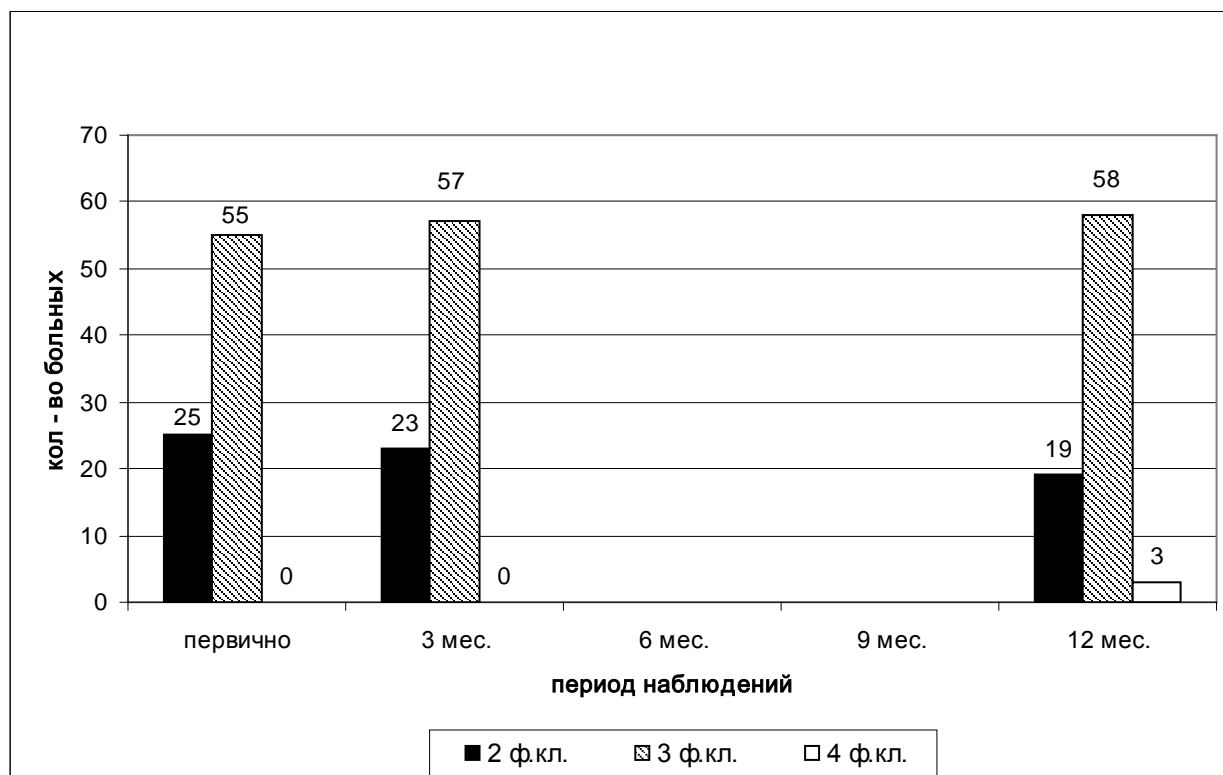
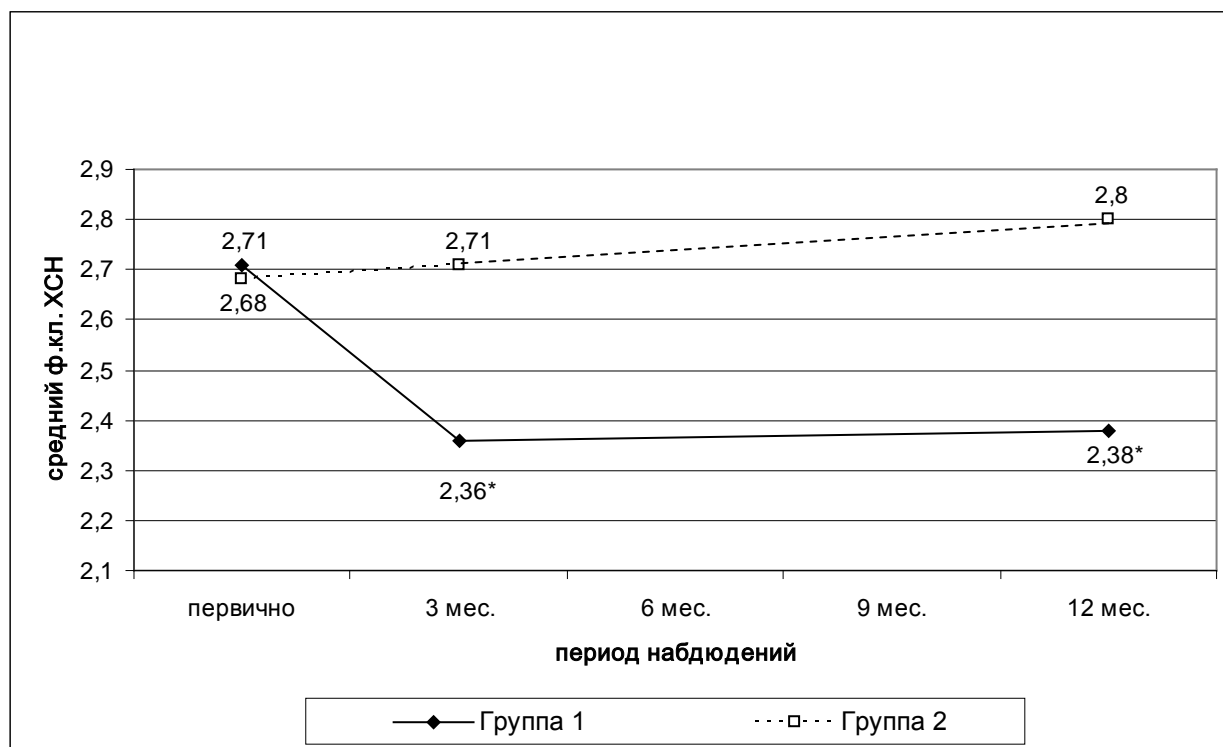


Рисунок 12. Динамика функционального класса ХСН в группе сравнения (группа 2, n = 80)



Несмотря на проводимое лечение, отмечается постепенный переход части пациентов из 2 в 3 функциональный класс ХСН, а из 3 в 4, что не наблюдалось в группе применения симвастатина. Анализ выполнен у 80 наблюдаемых пациентов с учетом развития конечных точек в подгруппе (у 2 пациентов развитие конечных точек зафиксировано в стационаре при 12 месячном контроле).

Сравнительная оценка динамики среднего функционального класса ХСН между группой вмешательства и группой сравнения отражена на рисунке 13.



\* $p < 0,001$ , расчет выполнен методом Уилкоксона; достоверность динамики показателей определена в группе вмешательства по сравнению с исходным уровнем.

Рисунок 13. Динамика среднего функционального класса ХСН в зависимости от применения симвастатина

Изначально, средний функциональный класс ХСН между группами практически не различался, но уже через 3 месяца использования

симвастатина в суточной дозе 20 мг в группе вмешательства отмечено статистически достоверное уменьшение среднего функционального класса ХСН. Данные изменения в группе вмешательства сохранялись к концу исследования. В группе сравнения отмечался не достоверный, но постепенный рост среднего функционального класса ХСН в течение всего периода наблюдения.

Таки образом, применение симвастатина в суточной дозе 20 мг в течение одного года позволило снизить функциональный класс хронической сердечной недостаточности, при отсутствии таковой динамики в группе сравнения, несмотря на проводимое лечение.

### **3.12 Динамика функционального класса стенокардии у пациентов в группах исследования в зависимости от применения симвастатина**

Основной причиной развития хронической сердечной недостаточности в исследуемых группах больных являлась ишемическая болезнь сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Наиболее частым проявлением ишемической болезни сердца отмечалась стенокардия напряжения. Следует отметить, что у части пациентов не было типичных приступов стенокардии, а лишь регистрировалась безболевая ишемия по ЭКГ. У небольшого числа больных, особенно с преимущественным поражением правой коронарной артерии, эквивалентом стенокардии может быть лишь появление одышки при физической нагрузке, что клинически очень сложно отличить от проявлений сердечной недостаточности по малому кругу кровообращения. Вместе с тем, полностью исключить отсутствие тех или иных форм приступов стенокардии у лиц старческого возраста практически не возможно. Поэтому, в расчет динамики функционального класса стенокардии, несмотря на возраст больных, был введён “0” функциональный класс, как отражение состояния полного отсутствия типичных приступов стенокардии и одышки, купируемой

применением короткодействующих нитратов, при гипотетическом наличии коронарного атеросклероза. При оценке динамики процесса, в дальнейшем, это помогло избежать применения таких терминов, как впервые зарегистрированная стенокардия, и дало возможность отразить динамику функционального класса стенокардии. Динамика классов стенокардии в группе вмешательства (дополнительный прием 20 мг симвастатина в сутки) у 85 пациентов отражена на рисунке 14.

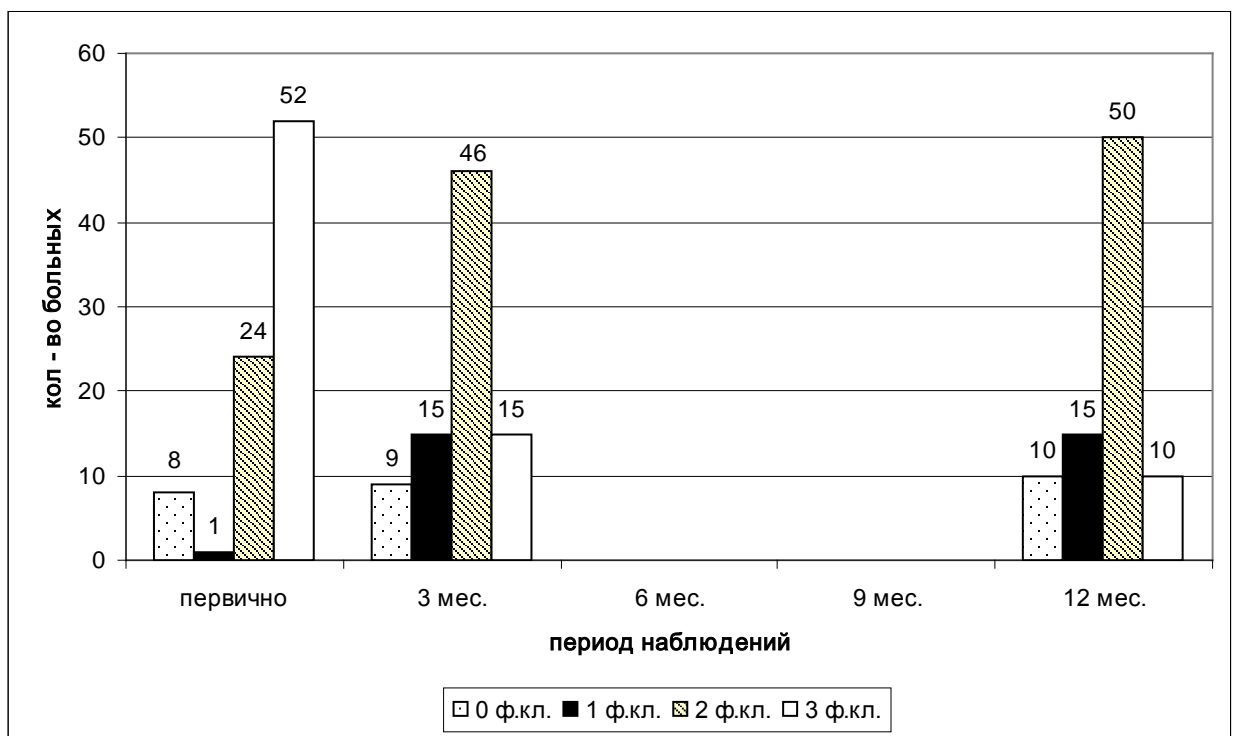


Рисунок 14. Динамика функционального класса стенокардии в группе использования симвастатина (группа 1, n = 85)

Клинически отмечается однонаправленный эффект в виде уменьшения функционального класса стенокардии у пациентов исследуемой группы, когда число пациентов с 3 ф. кл. стенокардии уменьшилось в 3 раза на момент контроля через 3 месяца и в 5 раз – при контроле через 12 месяцев. У нескольких пациентов приступы стенокардии перестали регистрироваться вообще, часть больных уменьшила дозу принимаемых пролонгированных

нитратов или отказалась от их приема вовсе, но были и те, у кого отсутствовала динамика процесса или снизившийся класс стенокардии вновь восстанавливался. Последний эффект наблюдался у 3 больных при самостоятельной отмене симвастатина пациентами и подтверждался восстановлением нарушений липидного спектра при лабораторном контроле. Полученный клинический эффект в группе вмешательства развился к 3 месяцу использования симвастатина и сохранялся весь период наблюдения. За 12 месяцев наблюдения отказалось от приема нитратов пролонгированного действия 14 пациентов. Из этих 14 – 2 пациента перестали пользоваться нитратами вообще, а 12 перешли лишь на использование короткодействующих нитратов по потребности.

Изменения функционального класса стенокардии в группе сравнения у 80 пациентов отражены на рисунке 15.

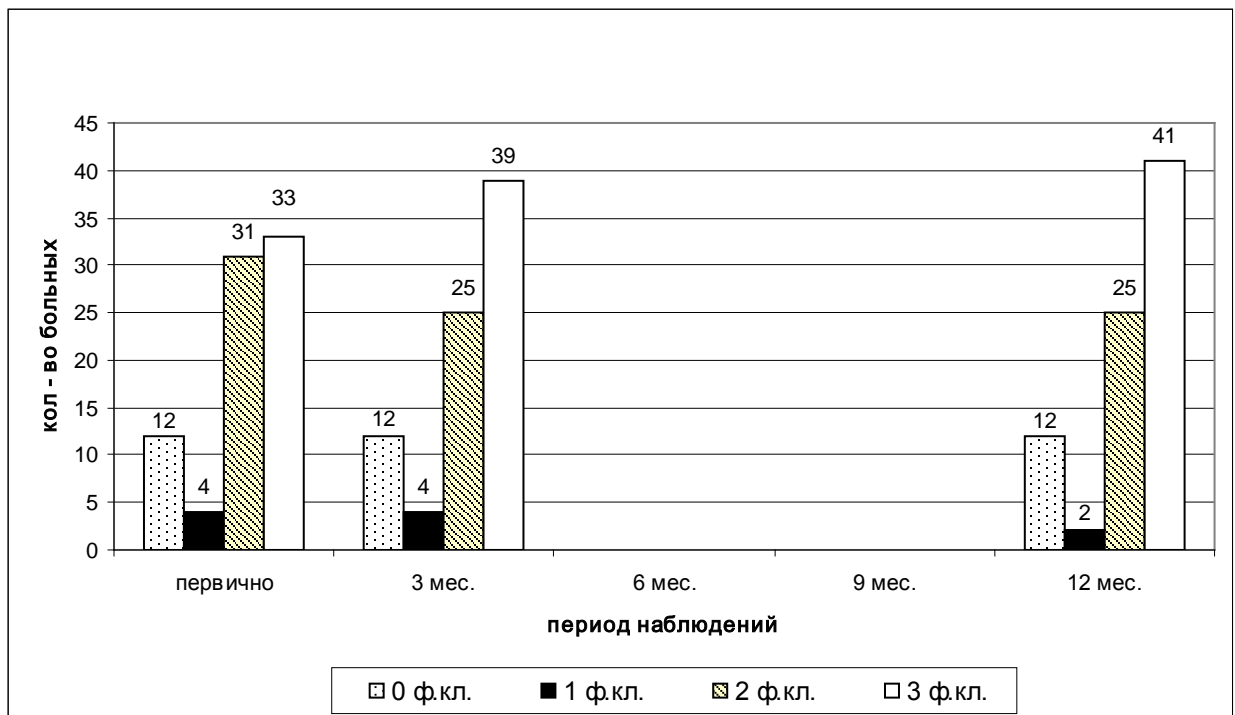
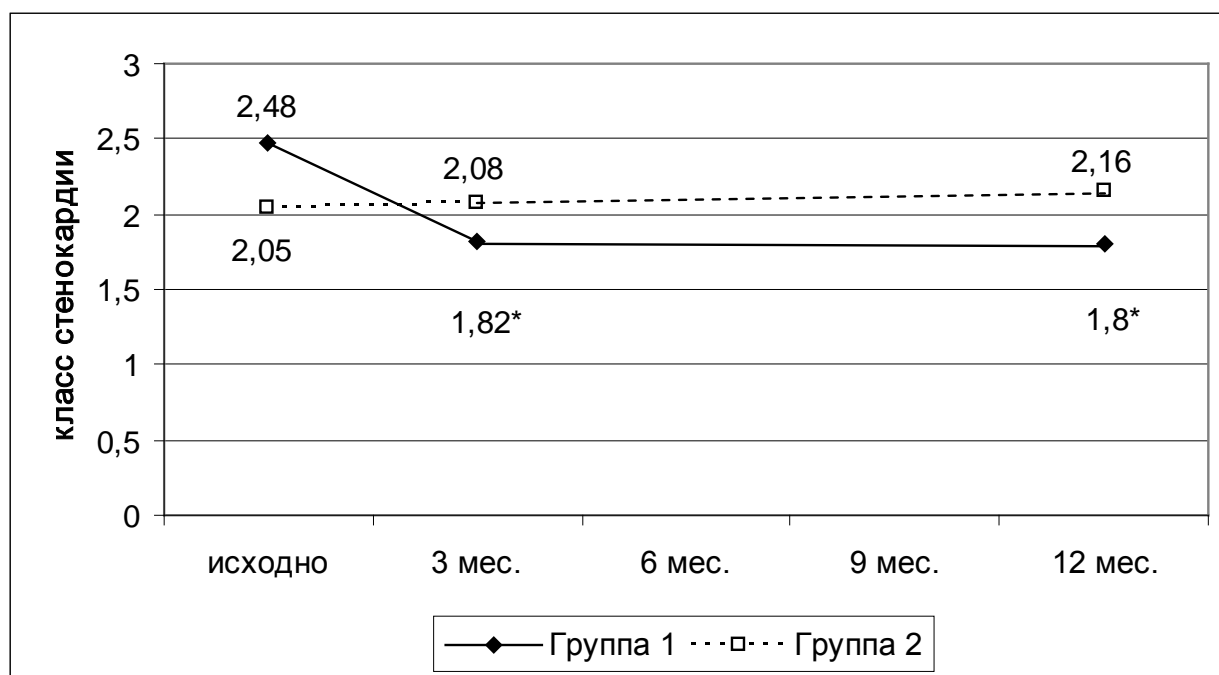


Рисунок 15. Динамика функционального класса стенокардии в группе сравнения (группа 2, n = 80)

Анализ диаграмм на рисунке 15 показывает постепенное уменьшение количества пациентов, которые используют короткодействующие нитраты по потребности (т.е. 1 и 2 функциональный класс стенокардии), и увеличение доли больных в подгруппе с 3 ф. кл. стенокардии напряжения. Данная динамика полностью отражает проградентное течение атеросклеротического процесса у исследуемой категории больных. Сравнительная характеристика динамики среднего функционального класса стенокардии между группами, в зависимости от применения симвастатина, отражена на рисунке 16.



\* $p < 0,0001$ , расчет выполнен методом Уилкоксона; достоверность динамики показателей определена в группе вмешательства по сравнению с исходным уровнем.

Рисунок 16. Динамика среднего функционального класса стенокардии в зависимости от применения симвастатина

Средний функциональный класс стенокардии напряжения в дебюте исследования в группе вмешательства был несколько выше, чем в группе сравнения, но уже через 3 месяца применения симвастатина отмечено достоверное снижение этого показателя в группе воздействия, в общем сохраняющийся до конца 12 месячного наблюдения.

По результатам выполненного исследования в группе пациентов с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью, получавших дополнительно к лечению симвастатин в суточной дозе 20 мг, произошли изменения, проявившиеся достоверным снижением среднего функционального класса стенокардии при констатации прогрессивного нарастания этого показателя в группе контроля.

Применение симвастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН, продемонстрировало многогранность проявлений лабораторных и клинических эффектов, в конечном счете проявившихся в уменьшении количества развивающихся острых сосудистых событий у исследуемых пациентов. Полученный результат в итоге ведёт к уменьшению инвалидизации населения, затрат государства на лечение этих осложнений и улучшение качества жизни леченных больных. Схема проявления воздействия симвастатина на исследуемых пациентов и полученные результаты отражены на рисунке 17.



Рисунок 17. Эффекты применения 20 мг симвастатина у лиц старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН

## Глава 4. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для выявления взаимосвязи негативного исхода заболевания у обследованных пациентов разных групп с динамикой различных факторов и первичных показателей был выполнен непараметрический корреляционный анализ. Расчет выполнен методом Спирмена ( $*p < 0,05$ ;  $**p < 0,01$ ). Среди причин, связанных с негативным исходом заболевания, рассматривались: пол пациента, возраст, индекс массы тела, стадия и функциональный класс ХСН, функциональный класс стенокардии, наличие постинфарктного кардиосклероза, аневризмы левого желудочка, электрокардиостимулятора, фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, пневмофиброза, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, применения Б-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов, аспирина, мочегонных, антагонистов альдостерона, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, пролонгированных нитратов, антагонистов кальция группы нефидипина (амлодипин), статинов; показателей липидного спектра, активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ), фибрина, фибриногена, международного нормализованного отношения (МНО), количества фибрин-мономерных комплексов (ОФМК), уровня антитромбина III, времени эуглобулинового и Хагеман-зависимого фибринолизиса, толерантности плазмы к гепарину, фракции выброса левого желудочка, соотношения Е/А (интеграл линейной скорости кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости кровотока в систолу левого предсердия), размеров левого предсердия, легочной гипертензии, толщины комплекса «интима-медиа», прироста ЭЗВД. Всего изучено влияние 46 показателей.



В группе сравнения (n=100) достоверное влияние на исход заболевания оказали: ПИК (-0,271\*\*), наличие сахарного диабета (-0,273\*\*), облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (-0,276\*\*), применение нитратов (-0,235\*\*), уровень ЛПВП (+0,235\*), коэффициент атерогенности (-0,210\*), возраст (+0,203\*). Отрицательно на исход заболевания из модифицируемых факторов влияло нарушение липидного обмена и наличие заболеваний, связанных с атеросклерозом (ПИК, ОАСНК) и утяжеляющих его развитие (СД). Относительно применения нитратов возможно как само негативное влияние на исход этих препаратов, так и опосредованное отражение наличия значимого класса стенокардии вследствие атеросклероза коронарных артерий. Важным моментом явилось определение положительного влияния на исход повышения уровня ЛПВП. Причина положительного влияния возраста на исход заболевания скорее всего объясняется малой выборкой пациентов. В группе применения симвастатина значимого достоверного влияния на исход заболевания среди изучаемых факторов не выявлено.

Для изучения вклада изучаемых факторов на исход заболевания использован метод определения Хи-квадрата Пирсона с вычислением коэффициента сопряженности. После выполнения анализа всей популяции исследованных больных (n=195), выявлено влияние: применения симвастатина (значение 0,138; приблизительная значимость – 0,052), применения СГ (значение 0,175; приблизительная значимость – 0,046), наличие ПИК (значение 0,232; приблизительная значимость – 0,025), наличие СД (значение 0,139; приблизительная значимость – 0,05), наличие ОАСНК (значение 0,244; приблизительная значимость – 0,006).

В группе использования симвастатина (n=95) выявлено только значимое влияние функционального класса ХСН (значение 0,274; приблизительная значимость – 0,021), а остальные показатели потеряли своё значение.

В группе сравнения (n=100) выявлено значимое влияние: наличие ПИК (значение 0,390; приблизительная значимость – 0,001), наличие СД (значение 0,263; приблизительная значимость – 0,006), наличие ОАСНК (значение 0,320; приблизительная значимость – 0,01). Таким образом, применение симвастатина является модифицирующим фактором, который способен оказать влияние на уменьшение вклада в негативный исход заболевания таких нозологических единиц как сахарный диабет, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей и, частично, вероятно через воздействие на коронарные артерии, на наличие постинфарктного кардиосклероза. Эти эффекты статинов неоднократно доказаны во многих исследованиях, и препарат включен в перечень лекарственных средств, рекомендуемых для лечения этих состояний.

Выполнен дискриминантный анализ путём определения Хи-квадрата Пирсона во всей популяции исследованных больных (n=195) для выявления факторов, влияющих на развитие конечных точек. Определены 3 значимых показателя (СД, ОАСНК, толщина комплекса «интима-медиа»). Предсказательная принадлежность к группе составила 83,6%. Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции этих показателей составили соответственно следующий ряд: 0,648; 0,608; 0,563. На все эти показатели возможно прямое воздействие симвастатина.

Выполнение дискриминантного анализа в группе применения симвастатина (n=95) определило также 3 значимых показателя (наличие НЖЭС, применение аспирина и размер левого предсердия). Предсказательная принадлежность к группе составила 87,4%. Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции этих показателей составили соответственно следующий ряд: 0,602; - 0,506; 0,842. Следует отметить, что в выявленной группе отсутствуют факторы, на которые достоверно возможно воздействие симвастатина.

При анализе группы сравнения ( $n=100$ ) выявлено 4 значимых показателя (наличие СД, использование пролонгированных нитратов, амлодипина и уровень ЛПВП). Предсказательная принадлежность к группе составила 79%. Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции этих показателей составили соответственно следующий ряд: 1,043; 0,561; -0,724; - 0,417. Среди выявленных факторов уровень ЛПВП является напрямую модифицируемым фактором применения статинов, а СД является заболеванием, при котором статины используются для предотвращения сосудистых осложнений.

Повторно выполнен дискриминантный анализ причин, повлиявших на развитие неблагоприятных исходов, после исключения из списка сопутствующей патологии и проводимого лечения. Были рассмотрены следующие показатели: функциональный класс стенокардии, ХСН; показатели липидного профиля (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, триглицериды, КА), коагулограммы (фибрина, фибриногена, времени эуглобулинового и Хагеман-зависимого фибринолизом); фракции выброса левого желудочка, соотношения Е/А, размеров левого предсердия, легочной гипертензии; прироста ЭЗВД; уровня вчСРБ (всего 17 показателей). В группе сравнения ( $n=94$ , пригодных для анализа) выявлена зависимость наступления исхода от уровня эуглобулинового и Хагеман-зависимого фибринолизом ( $p=0,005$ ). Предсказательная принадлежность к группе составила 80,9%. Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции этих показателей составили соответственно следующий ряд: 0,834; -0,627. Если применить этот же анализ в общей группе пациентов ( $n=189$ , пригодных для анализа), в том числе и группы пациентов, в лечении которых применялся симвастатин, то отмечается значимое влияние на исход заболевания уровня эуглобулинового фибринолиза ( $p=0,001$ ), но уже с меньшим коэффициентом канонической дискриминантной функции составил 0,793. А вторым значимым показателем при анализе зарегистрировано

соотношение E/A, косвенно свидетельствующее о состоянии диастолической дисфункции ( $p=0,001$ ). Коэффициент канонической дискриминантной функции составил (-0,570). То есть, чем меньше показатель (больше проявление диастолической дисфункции), тем более неблагоприятен прогноз. Предсказательная принадлежность к группе составила 84,1%. Рассматривая результаты анализа в группе пациентов, получавших в лечении симвастатин в дозе 20 мг в сутки ( $n=95$ ), значимым показателем при анализе зарегистрировано лишь соотношение E/A ( $p=0,014$ ). Коэффициент канонической дискриминантной функции составил (1,0). Предсказательная принадлежность к группе отмечена на уровне 87,4%. По результатам проведенного дискриминантного анализа трех последних групп пациентов отмечается значимое влияние применения симвастатина на такой модифицируемый фактор, как фибринолиз, и выявление значимого фактора с потенциальной возможностью коррекции симвастатином – диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (соотношение E/A).

Применение непараметрической корреляции динамики показателей (по Спирману, ( $*p<0,05$ ;  $**p<0,01$ )) на развитие неблагоприятного исхода заболевания в общей группе ( $n=189$ , сравнения и применения симвастатина), значимое влияние оказали изменения уровня функционального класса ХСН (- 0,195\*), рост ЛПОНП (0,179\*), триглицеридов (0,191\*), снижение ЛПВП (- 0,171\*), замедление эуглобулинового фибринолиза (0,283\*\*). В группе сравнения ( $n=94$ ), когда не было воздействия симвастатина на развитие исхода заболевания, отмечено влияние нарастания уровня вчСРБ (0,439\*\*) и замедление эуглобулинового фибринолиза (0,354\*\*). В группе вмешательства ( $n=95$ ) выявлено положительное влияние на снижение числа неблагоприятных исходов нарастания уровня ЛПВП (- 0,229\*).

Таким образом, суммировав полученные результаты математических исследований многофакторного влияния на негативный исход заболевания, выявлена возможность модифицирующего влияния применения

симвастатина на эти факторы в плане уменьшения или увеличения их проявлений, что косвенно доказывает полученные клинические результаты проведенного исследования.

## Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной планирования и выполнения представленной работы послужил практический вопрос возможности продления активного долголетия у лиц старческого возраста с явлениями хронической сердечной недостаточности.

Особенностями пациентов этого возраста являются – значительное развитие атеросклероза артерий различного уровня и истощение компенсаторных возможностей организма. По результатам выполненной ранее работы [Пирогов А.Л., Игнатенко И.В. 2005] на 156 больных с ХСН в возрасте от 70 до 91 года, средняя продолжительность жизни после регистрации 2А стадии заболевания составила 3,38 года, независимо от пола пациента. Но если пациент умирал на 2А стадии болезни, то его средняя продолжительность жизни была 2,7 года, 2Б стадии – 3,6 года, 3 стадии – 5,1 лет. Причиной более 50% случаев преждевременного ухода пациента из жизни является острая сосудистая (чаще артериальная) катастрофа [Полубоярова Н.М., 2002]. При развитии острой сосудистой катастрофы (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острый тромбоз других органов, конечностей), часто возникают осложнения, приводящие к тяжелой инвалидизации больного и значительному увеличению государственных материальных затрат на пациента по лечению самого случая, дальнейшему льготному медикаментозному обеспечению, реабилитации и социальной помощи. На настоящий момент эта проблема является актуальной даже в такой экономически развитой стране, как Соединенные Штаты Америки, и обсуждается в докладе американской кардиологической ассоциации [Lloyd-Jones D. et al., 2010; Salters [C. R.](#) et al., 2010]. В американской литературе также обсуждается вопрос о расширении показаний к применению розувастатина в связи с получением результатов исследования “Юпитер” в отношении сопряжения роста сосудистых осложнений и увеличения высокочувствительного С – реактивного протеина более 2 ммоль/л [Vlaha M.

J. et al. 2009; E. Y. Yang et al. 2009; B. M. Everett et al. 2010]. В нашей стране пока, вопрос о широком применении статинов данного класса, в силу разных причин, не рассматривается. Несомненно, дополнительно выбранное используемое лекарственное средство для больных с ХСН должно быть показано большинству лиц старческого возраста, экономически доступным для широких слоев населения и иметь минимальное количество побочных эффектов. Также, отличительной чертой выбираемого препарата должна быть быстрота наступления клинического эффекта, так как средняя продолжительность жизни у пациента с ХСН по данным Фремингемского исследования составляет 3,2 года у мужчин и 5,4 года у женщин [Терещенко С.Н., 2002; Но К.К. et al., 1993]. С возрастом, после наступления менопаузы у женщин, половые различия у пациентов, влияющие на исход ХСН, постепенно уменьшаются и впоследствии, после 70 лет, по нашим данным, исчезают [Пирогов А. Л., Игнатенко И. В. 2005]. По результатам выполненных работ: WOSCOPS, LIPID – клинический эффект статинов регистрировался уже через 6 – 7 месяцев от начала применения препаратов (в исследовании LIPID – достоверные различия для фатальных и нефатальных инфарктов миокарда). А в исследовании PLAC период достоверных различий в наступлении коронарных событий в группе назначения статинов и в группе контроля сократился до 3 месяцев в пользу применения статинов.

На момент начала проведения исследования препаратом выбора, как отвечающему большинству предъявляемых требований, являлся симвастатин. Выбранная доза – 20 мг в сутки, теоретически не должна была привести к выраженному гиполипидемическому эффекту и, вместе с тем, могла клинически проявить плеiotропные эффекты препарата. Небольшое клиническое исследование, направленное на выявление преимущества приема симвастатина в суточной дозе 80 мг перед приемом симвастатина в дозе 20 мг на регресс атеросклеротических бляшек (контроль методом МРТ) не выявило достоверной разницы между группами в зависимости от

применяемой дозы препарата [Corti R., Fuster V., Fayad Z.A. et al., 2005]. Регресс малых атеросклеротических бляшек больше зависел от степени гиполипидемического эффекта. В другом малом исследовании на пациентах старше 85 лет показан большой риск развития миопатий при увеличении дозы симвастатина [[Declerck E.](#), [De Loof H.](#), [De Meyer G.R.](#), 2009].

По результатам промежуточного контроля и на период 12 месячного наблюдения в настоящей работе кривые развития жестких конечных точек разошлись. Разница оказалась достоверной к концу проведения исследования. По полученным данным число исходов в группе контроля ровно в 2 раза превосходило число исходов в группе вмешательства. Почему достигнута столь значительная разница между группами пациентов? Скорее всего, на результаты исследования повлияла категория участвовавших в исследовании больных. Независимо от пола, практически все пациенты этого возраста страдали ишемической болезнью сердца, мозга, конечностей или других органов и тканей. Тщательный контроль причины развития жестких конечных точек в исследуемых группах больных выявил, что исходы наступали преимущественно в результате острых сосудистых событий. Острые коронарные события в группе вмешательства развились всего в 4 случаях, а в группе контроля – в 12. Анализ данных литературы по использованию симвастатина в исследовании 4S выявил расхождение по жестким точкам, которое развилось через 1 год использования препарата, а для пожилых людей – через 2 года [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994]. В исследовании HPS получен такой же срок достоверного расхождения смертей от сердечно – сосудистых заболеваний с увеличением расхождения кривых при дальнейшем наблюдении [[Heart Protection Study Collaborative Group](#), 2002].

Полученный результат исследования по развитию конечных точек полностью подтверждался динамикой клинического состояния больных. В первую очередь – динамикой класса стенокардии напряжения у пациентов



контрольной группы и группы вмешательства. В момент дистанционного контроля клинического состояния больных по телефону и при непосредственном общении, субъективное улучшение самочувствия в группе назначения статинов отмечалось примерно через 4 – 6 недель, но протокол исследования не был изменён, так как часть пациентов группы вмешательства и группы сравнения уже миновала данный временной рубеж. Первично антиишемическое действие статинов напрямую связывали с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий. Выражается это в уменьшении приступов стенокардии и признаков ишемии миокарда при физической нагрузке. У больных значительно снижается величина депрессии сегмента S–T, увеличивается время до наступления ишемии при нагрузочной пробе, выявляется значительное снижение периферического сопротивления [Амосова Е.Н., 1996; Laufs U. et al., 1998]. Но в последствии, были выявлены другие плейотропные эффекты статинов, сопровождавшиеся улучшением реологических свойств крови [Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., 2003; O’Droscoil G. et al., 1997; Broijersen A. et al., 1997], что также вносит свой вклад в антиишемический эффект применяемых препаратов этой группы. Применение симвастатина в исследовании 4S привело к статистически достоверному уменьшению возникновения риска стенокардии на 26% ( $p < 0,0001$ ), сердечной недостаточности на 21% ( $p < 0,015$ ) и перемежающейся хромоты на 38% ( $p = 0,013$ ) [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994]. К сожалению, примеров снижения среднего класса стенокардии и функционального класса ХСН при применении симвастатина именно у пациентов старческого возраста в специально спланированных исследованиях не найдено. По результатам выполненной работы отмечено как достоверное снижение функционального класса стенокардии напряжения, так и функционального класса ХСН в группе вмешательства симвастатином. Средний функциональный класс стенокардии напряжения в группе контроля не достоверно, но прогрессивно увеличивался. В начале

исследования он в среднем по группе составлял 2,41, через 3 месяца – 2,45, а через 12 месяцев – 2,54. Средний функциональный класс стенокардии в группе применения симвастатина изначально был выше, чем в группе контроля и составлял 2,66. Через 3 месяца после применения симвастатина в суточной дозе 20 мг он достоверно снизился до 1,94 и сохранялся примерно на этом же уровне к 12 месяцу наблюдения (1,90).

Если в вопросе оценки функционального класса стенокардии во всем мире приняты достаточно четкие критерии дифференциации, то в вопросе оценки функционального класса сердечной недостаточности у лиц старческого возраста однозначного решения на настоящий период нет. Предложенный тест 6-минутной ходьбы [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2002], в силу значительного распространения в исследуемых группах больных облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (32% в группе контроля и 41% в группе вмешательства), хронической обструктивной болезни легких (24% и 33% соответственно), деформирующего полиостеоартроза суставов нижних конечностей (39% в группе контроля и 35% в группе вмешательства), наличием дисциркуляторной энцефалопатии с вестибулярным синдромом и метеолабильностью у людей старческого возраста, не всегда специфичен, а его выполнение пациентами зависит от множества причин [Тармонова Л.Ю., 2007; Вологодина И.В., 2009]. Подобные данные получены и другими исследователями пациентов старших возрастных групп [Ерёменко И.А. и соавт., 2003]. То же самое можно сказать и об использовании шкалы клинического состояния больных с ХСН (ШОКС) для пациентов старческого возраста. Исходя из вышеизложенного, и в соответствии с классификацией функционального класса ХСН, предложенной ВНОК и ОССН от 2003 года и сохраненной при втором пересмотре, разделение между 2 и 3 функциональным классом ХСН происходило по критерию возможности или невозможности самообслуживания пациента с выходом на улицу вследствие симптомов

хронической сердечной недостаточности. Самообслуживание в пределах квартиры оценивалось как 3 функциональный класс, возможность самостоятельно одеваться, выходить на улицу, совершать покупки – как 2 функциональный класс ХСН.

По результатам выполненной работы средний функциональный класс ХСН в группе сравнения и в группе вмешательства изначально достоверно не различался. При наблюдении в динамике в группе сравнения происходило постепенное нарастание среднего функционального класса ХСН, а в группе вмешательства симвастатином – достоверное снижение, документированное уже с 3 месяца наблюдения и сохраняющееся до конца проведения исследования. При применении аторвастатина такие же результаты получены отечественными авторами [Татенкулова С.Н. и соавт., 2009].

По результатам проведенного исследования получено клиническое преимущество у пациентов в группе дополнительного назначения симвастатина. Эти данные совпадают с выводами выполненного метаанализа [Law M.R. et al., 2003], в котором симвастатин в суточной дозе 40 мг способен снизить уровень ХС ЛПНП в среднем на 37%, при достижении хорошего клинического результата в отношении ишемической болезни сердца и её исходов. В настоящем исследовании использование симвастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов старческого возраста привело к снижению уровня ХС ЛПНП на 31,9% через 3 месяца и 25,4% через 1 год, то есть гиполипидемический эффект был достаточно весомый и уровень ХС ЛПНП снизился с 3,87 до 2,69 и 2,88 ммоль/л соответственно. Возможно, полученная степень снижения ХС ЛПНП не достаточно низка у исследуемых пациентов старческого возраста для возможного проявления липопротеин – эндотоксиновой теории [Rauchhaus M. et al., 2000]. В этом плане очень интересны данные ретроспективного исследования влияния различных статинов на исходы у 15368 пациентов с ХСН 65 лет и старше [Rinfret S. et al., 2008]. По результатам выполненного исследования складывается

впечатление о класс – эффекте влияния статинов на течение ХСН у больных этого возраста при применении разных статинов в эквивалентных гиполипидемических дозах (аторвастатин – 10 мг, симвастатин и ловастатин – по 40 мг, правастатин – 80 мг), который проявляется при использовании относительно небольших доз препаратов и объясняется их вероятным плейотропным эффектом. После анализа многомерной математической модели было высказано мнение о том, что дальнейшее увеличение на 1 мг “аторвастатин-эквивалентной” дозы принимаемого препарата было связано с 1% относительным увеличением риска смерти.

Анализ уровня высокочувствительного СРБ в группе контроля показал постепенное неравномерной увеличение этого показателя, что коррелирует с постепенным ухудшением липидного профиля больных этой подгруппы и их клиническим состоянием. В группе вмешательства, напротив, отмечено достоверное снижение уровня высокочувствительного СРБ при первичном контроле через 3 месяца от изначального показателя с 6,79 ммоль/л до 3,1 ммоль/л и 3,25 ммоль/л через 12 месяцев. Фактически, этот показатель и отразил суть происходящих изменений, приведших к уменьшению числа острых сосудистых событий в группе вмешательства. Прогностическая значимость уровня высокочувствительного СРБ для развития острых артериальных сосудистых событий сомнению не подлежит [Libby P., Ridker P.M., 1999; Rifai N., Ridker P.M., 2001; Lamblin N. et al., 2005; Vlaha M.J. et al. 2009; E.Y. Yang et al. 2009; V.M. Everett et al. 2010].

Другим важным маркером динамики липидного метаболизма, коагуляции, устойчивости к [инсулину](#) и функционирования эндотелия является фактор некроза опухоли альфа [Bradley J.R., 2008]. Повышенный уровень ФНО альфа в крови коррелирует с тяжестью проявлений хронической сердечной недостаточности. Он основной стимулятор для нейтрофилов и эндотелиальных клеток, для их адгезии и дальнейшей миграции лейкоцитов, пролиферации фибробластов и эндотелия при заживлении раны [Burtis C.,

Ashwood E., Bruns D., 2006]. Анализ уровня ФНО-а в группе контроля в выполненном исследовании свидетельствует о его увеличении с периодом наблюдения. У пациентов группы вмешательства, изначально, уровень ФНО-а не достоверно, но был выше, чем в группе сравнения. **А в динамике, на фоне применения симвастатина, через 3 месяца он снизился к показателю, близкому к достоверному, с умеренным ростом при контроле через 12 месяцев.** Ответить на вопрос: ” Какие процессы точно отражает снижение уровня ФНО-а в данной ситуации?” – невозможно. Наиболее вероятно, это подтверждение улучшения метаболизма липидов, уменьшение активности нейтрофилов и их способности к адгезии, улучшение функций (или восстановление) сосудистого эпителия с продуцирующимися им факторами свертывания крови, приводящее, в итоге, к клиническому улучшению состояния больного в виде уменьшения проявления ХСН, стенокардии и развития острых сосудистых событий.

Оценка динамики уровня ФНО-а 1 растворимого рецептора, как возможного прогностического фактора развития неблагоприятных исходов и ХСН у больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями [Higuchi Y. et al., 2004; Monden Y. et al., 2007] особенно в период острого инфаркта миокарда [Valgimigli M. et al., 2005], не выявила достоверных различий между группой сравнения и группой назначения симвастатина. В момент 12 месячного контроля уровень ФНО-а 1 растворимого рецептора в группе контроля и в группе вмешательства сравнялись. К сожалению, сравнить полученные результаты с данными других исследователей не представляется возможным в связи с их отсутствием в доступной для поиска литературе.

При оценке некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета в группе использования 20 мг симвастатина в сутки отмечены сложные и не однозначные изменения. С одной стороны, произошло **близкое к достоверному** снижение Т-хелперной популяции лимфоцитов и достоверное снижение клеток – натуральных киллеров, а так же – снижение

маркеров адгезии. С другой стороны, уменьшилась готовность лимфоцитов к апоптозу с недостоверной, но тенденцией к уменьшению маркеров поздней активации лимфоцитов, при её достоверном росте в группе контроля. Достоверное нарастание уровня IgG в группе вмешательства является, в целом, благоприятным признаком с учетом возможного роста IL-10, данные, о прогностической значимости которого, были получены уже после реализации исследования. Хотя, в работе И.В. Танцыревой отмечается рост уровня IgG у пациентов пожилого и старческого возраста не с нарастанием ХСН, а с возрастом [Танцырева И.В., Волкова Э.Г., 2009]. В целом, полученные результаты можно трактовать как иммуномодулирующие, и они согласуются динамикой изменений уровня ФНО-а, способностью моноцитов повышать выделение оксида азота после стимуляции и клиникой течения заболевания у пациентов, получавших дополнительно к основному лечению 20 мг симвастатина в сутки.

Анализ стандартных показателей плазменного звена свертывающей системы крови выявил достоверное снижение уровня фибриногена в группе вмешательства, близкое к достоверному снижению уровня фибрина и достоверное снижение Хагеман-зависимого фибринолиза. Следует отметить, что в группе сравнения была отмечена такая же тенденция, но данные были не достоверны. Применение 20 мг симвастатина у пациентов старческого возраста с ХСН в выполненном исследовании оказалось достаточным для подтверждения ранее опубликованных результатов [Ito M.K., 2001] в плане улучшения им фибринолитических свойств крови. С учетом неоднозначности опубликованных результатов воздействия статинов в целом и симвастатина – в частности на уровень фибрина и фибриногена у разных авторов, в данном исследовании подтверждаются результаты, свидетельствующие об уменьшении этих показателей.

Оценка результатов среднего объема эритроцитов у пациентов группы вмешательства и группы контроля также выявила появление достоверных

различий в группе назначения статинов в сторону уменьшения показателя MCV. Изменения произошли в ближайшие 3 месяца применения симвастатина. В группе контроля отмечается постепенный рост среднего объёма эритроцитов. Клиническое описание возможности развития данных изменений у больных с гиперхолестеринемией встречено в литературе однократно [Pintaric I. et al., 2001]. Вероятно, подобные изменения могут способствовать улучшению реологических свойств крови, что очень немаловажно для больных старческого возраста с явлениями ХСН. Полученные результаты на фоне приема небольшой дозы симвастатина очень важны, так как они подтверждают плеiotропный эффект препарата в группе больных, у которых с увеличением возраста и нарастанием функционального класса ХСН происходит увеличение тромботических осложнений [Терещенко С.Н. и др., 2002; Мигазетдинова Л.Н. и др., 2003].

Важную роль в механизмах реализации дисфункции сосудистого эндотелия, адгезии тромбоцитов между собой и лейкоцитов к эндотелиальной стенке сосуда играет оксид азота. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворенным кислородом, гемоглобином и супероксидными анионами, поэтому данная молекула может реализовать свои эффекты только локально [Белоусова Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2004; Vane J.R. et al., 1990; Austin M.A., 1991; Halcox J.P.J. et al., 2001]. Попытка определить влияние симвастатина на средний постоянный уровень стойких метаболитов NO плазмы крови методом определения нитратов и нитритов оказалась малоэффективной вследствие использования больными нитросодержащих препаратов пролонгированного действия и непостоянным числом данных больных в исследуемых группах.

Важные результаты получены при определении индуцибельного NO, который выделяется из клеток сосудистого эндотелия и макрофагов при таких патологических состояниях как воспаление, повреждение. Если в группе сравнения способность иммунцитов выделять NO после их

стимуляции уменьшалась, то в группе применения 20 мг симвастатина в сутки отмечен рост этой способности, достоверный при контроле через 3 месяца и несколько меньший, но превышающий изначальный показатель – через 12 месяцев наблюдения. Это очень важный факт, так как именно этими изменениями можно объяснить улучшение функции эндотелий – зависимой вазодилатации, уменьшения скорости роста ТКИМ, склонности к росту атеросклеротических бляшек и к их разрыву [Белоусова Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2004].

Таким образом, выполненные лабораторные исследования подтверждают изначальную выдвинутую гипотезу и клинические данные о возможности проявления прямого и плейотропного эффекта при использовании небольшой дозы симвастатина в суточной дозе 20 мг, направленного на стабилизацию атеросклеротических бляшек и уменьшение эффекта воспаления в ней и, возможно, проявления ХСН у пациентов старческого возраста.

Учитывая реализацию основного ожидаемого эффекта от использования симвастатина через улучшение функции сосудистого эндотелия, был выполнен ряд исследований, направленных на оценку состояния сосудистой стенки, её функциональных возможностей и динамику развития атеросклероза в доступных для исследования сосудах. Достоверно доказано, что атеросклеротическое изменение плечевой артерии высоко коррелирует с аналогичными изменениями в сонных и коронарных артериях [Celermajer D.S. et al., 1994], а нарушения ЭЗВД – важный предиктор сердечно – сосудистых заболеваний [Sorensen K.E. et al., 1997; Perticone F. et al., 2001]. При первичной оценке показателя уровня ЭЗВД в группе вмешательства выявлены более худшие резервные возможности, чем в группе контроля. Разница достоверна. После 1 года наблюдения в группе вмешательства отмечен достоверный прирост показателя ЭЗВД, а в группе сравнения – снижение, **близкое к достоверному**. В конце периода наблюдения показатель



ЭЗВД в группе вмешательства оказался выше, чем в группе контроля. Средний уровень вазодилатации за год в группе контроля снизился на 37,6%, а в группе контроля увеличился на 52% от исходных данных. Причем, больший рост в группе вмешательства отмечен уже при трехмесячном контроле и постепенно увеличивался к периоду 12 месячного наблюдения. Полученный результат полностью совпадает с улучшением клиники стенокардии в группе вмешательства и способностью моноцитов, а по литературным данным и эндотелиоцитов, выделять большее количество NO на стимуляцию [Laufs U. et al., 1998; Bogaty P. et al., 2003]. Ещё раз следует отметить, что, по данным выполненного ранее исследования, способность симвастатина улучшать функцию эндотелия у больных с гиперхолестеринемией отмечена уже через месяц его применения [O'Driscoll G. et al., 1997].

Анализируя результаты оценки толщины комплекса “интима – медиа”, в группе использования симвастатина отсутствует нарастание показателей, что не наблюдается в группе сравнения. В группе сравнения достоверно отмечается утолщение комплекса ТИМ, которое через 12 месяцев становится больше, чем в группе вмешательства, что свидетельствует о прогрессивном развитии атеросклеротического процесса. Необходимо обратить внимание на уменьшение степени разброса показателей ТКИМ в группе вмешательства и увеличение его в группе контроля. Динамика изменений ТКИМ свидетельствует о замедлении развития атеросклеротического процесса в сосудистой стенке при применении симвастатина по результатам выполненного исследования. По литературным данным применение правастатина способно уменьшать гипертрофию комплекса “интима – медиа” сонных артерий [Halthe J. et al., 1997]. Возможно, эта способность связана со способностью статинов укреплять барьерные функции сосудистого эндотелия, проявлять антипролиферативный эффект на гладкомышечные элементы сосудистой стенки [Bogaty P. et al., 2003; Tousoulis D. et al., 2005].

Косвенно, это предположение подтверждается результатами выполненной работы по оценке дифференцировки слоёв сосудистой стенки: интима – медиа – адвентиция. Дифференциация слоёв со временем ухудшается как в группе сравнения, так и в группе применения симвастатина, конечные различия между группами изначально и через 3 месяца – не достоверны. Но через 12 месяцев наблюдения группа применения симвастатина в плане дифференцировки слоёв сосудистой стенки выглядит более обнадеживающе, но данные между группами в конце исследования не достоверны.

Рассматривая образование новых атеросклеротических бляшек в исследуемых сосудах так же не было выявлено статистической разницы между группами. При применении симвастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов не развивалось гипополидемическое состояние, а уровень ХС ЛПНП в целом по группе не снижался ниже рекомендуемого для больных с ИБС очень высокой группы риска целевого уровня менее 2,0 ммоль/л [Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр), 2008]. В среднем по группе вмешательства уровень ЛПНП снизился с  $3,87 \pm 0,13$  до  $2,69 \pm 0,1$  через 3 месяца и  $2,88 \pm 0,11$  через 12 месяцев. Выполнив анализ прогрессирования продольного роста имеющихся и вновь образовавшихся атеросклеротических бляшек, отмечена приостановка роста атеросклеротических бляшек в группе вмешательства и прогрессивное развитие атеросклеротического процесса в группе сравнения. Первоначальная статистически значимая разница в степени атеросклеротического поражения сонных артерий между группами контроля и вмешательства к концу года исчезают, что ещё раз подтверждает возможность регресса начальных проявление атеросклероза даже при применении небольших доз симвастатина [Declerck D. et al., 2005].

При изучении влияния симвастатина в суточной дозе 20 мг на показатели систолической и диастолической функции сердца у обследуемых пациентов главной задачей было подтверждение одного из главных принципов

медицины: “Не навреди”. В случае усиления признаков систолической или диастолической дисфункции в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой, вопрос о применении статинов вообще и, симвастатина, в частности у пациентов старческого возраста с ХСН скорее решился бы отрицательно в силу усиления возможности прогрессирования ХСН. Если влияние препарата в применяемой дозе даже нейтрально на показатели центральной гемодинамики, то показания к назначению препарата скорее расширяются, чем уменьшаются. Оптимистичными, в этом плане, являются результаты выполненных исследований CORONA и GISSI-HF для пациентов с ХСН и преимущественно низкой фракцией выброса, не показавших отрицательный результат при оценке систолической функции миокарда на фоне назначения 10 мг розувастатина.

Оценивая полученный результат выполненной работы – фракция выброса в обеих группах существенно не изменялась в течение всего периода наблюдения. Причём, показатели фракции выброса у исследуемых больных существенно не менялись с клиническим состоянием пациентов, их функциональным классом ХСН, как при клинике улучшения состояния, так и при прогрессировании заболевания. Отсутствие отрицательного инотропного эффекта в группе использования 20 мг симвастатина в сутки сохраняет возможность безопасного использования этого препарата в данной дозировке у лиц старческого возраста с ИБС и явлениями ХСН.

Если насосная функция у обследованных больных с ХСН достоверно не изменяется, то чем же тогда объяснить произошедшие изменение клинического состояния больных? Возможно, произошли изменения в диастолической дисфункции миокарда? Попытка ответить на этот вопрос связана с рядом объективных трудностей. Во-первых, до конца не понятен механизм развития сердечной недостаточности с сохраненной насосной функцией. Во-вторых, отсутствует достоверный фактический материал по обследованию этой группы больных из – за постоянного совершенствования

неинвазивных методов обследования, их относительно невысокой специфичностью и сложностью практического исполнения в полном объеме. И, вследствие этого, практически нет спланированных и выполненных работ с единообразием достоверных методов обследования и оценки. В третьих, отсутствует четкая общепринятая ОССН классификация степеней тяжести этого состояния [Кастанаян А.А., Неласов Н.Ю., 2009]. Ассоциацией по сердечной недостаточности и Эхо-КГ Европейского общества кардиологов в 2007 году подтверждены критерии постановки диагноза диастолической сердечной недостаточности [Paulus W.J. et al., 2007]. Такие же критерии приняты и у нас в стране по результатам второго пересмотра Российских национальных Рекомендаций ВНОК И ОССН [Мареев В.Ю., Фгеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и соавт., 2007]:

- Наличие признаков и симптомов застойной СН
- Нормальная или немного сниженная систолическая функция левого желудочка
- Наличие доказательств диастолической дисфункции левого желудочка.

В качестве основного критерия определения степени тяжести диастолической дисфункции, с учетом простоты выявления и стабильности воспроизведения, выбрано соотношение  $E/A$  (интеграла линейной скорости кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости кровотока в систолу левого предсердия), а размер левого предсердия и высокоамплитудный отраженный сигнал движения  $Ea$  являются уже уточняющими показателями [Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2003; Кастанаян А.А., Неласов Н.Ю., 2009]. Вместе с тем, изменения показателя соотношение  $E/A$  не линейны и имеют параболическую зависимость. Учитывая отсутствие норм для лиц старческого возраста в методах оценки тяжести ХСН, в результатах исследования представлена лишь динамика основных показателей Эхо-ДКГ у исследуемых пациентов. **Если оценивать комплекс изменений показателей**

Эхо-ДКГ у пациентов с ХСН в зависимости от применения симвастатина, то в группе сравнения произошло достоверное увеличение нагрузки на правые отделы сердца, сопровождающиеся достоверным увеличением СДПЖ, относительного размера правого предсердия и недостаточности трикуспидального клапана. А также недостоверного, но стабильного роста диаметра легочной артерии при достоверном увеличении левого предсердия и не достоверном, но росте недостаточности митрального клапана. Однонаправленной тенденции изменений соотношения пиков скоростей раннего диастолического наполнения и систолы предсердий E/A не получено. В группе вмешательства отмечен достоверный рост размеров левого предсердия при недостоверном росте недостаточности митрального клапана, но достоверном увеличении недостаточности аортального клапана. Признаков достоверного увеличения нагрузки на правые отделы сердца не выявлено, хотя такая тенденция отмечается. Оценивая происходящие изменения соотношения пиков скоростей раннего диастолического наполнения и систолы предсердий E/A, отмечен прогрессивный достоверный рост этого показателя уже через 3 месяца приема симвастатина и сохраняющийся примерно на этом же уровне через 12 месяцев. Причем, показатель роста находится в зоне до 1, что исключает негативное влияние симвастатина на диастолическую дисфункцию за счет появления псевдонормальных значений. Возможно, вышеперечисленные изменения являются косвенным подтверждением некоторого улучшения диастолической дисфункции, тем более, что одной из основных причин диастолической дисфункции миокарда является его ишемия.

Косвенным подтверждением вероятного уменьшения ишемии как миокарда, так и других органов и тканей, явились результаты достоверного снижения повышенного (от 100 до 140 уровня креатинина у обследованных пациентов. Если в группе сравнения динамика показателя креатинина не однозначна, то в группе применения симвастатина отмечено достоверное

прогрессивное снижение этого показателя. Оценка уровня скорости клубочковой фильтрации косвенно ещё раз подтвердила возможность протективного воздействия симвастатина в дозе 20 мг на состояние сосудистого эндотелия и, вторично – на сохранение азотовыделительной функции почек. По данным литературы отмечен ренопротективный эффект симвастатина (по результатам ретроспективной оценки исследования 4S и метаанализа) [Strippoli G.F.M. et al., 2008; Huskey J. et al., 2009] и конкретно у больных с сахарным диабетом [Danesh F.R. et al., 2002].

Таким образом, по результатам выполненной работы, применение симвастатина в суточной дозе 20 мг у лиц старческого возраста с ХСН в течение 12 месяцев позволила достоверно уменьшить число острых сосудистых событий в группе вмешательства, недостоверно уменьшить число летальных исходов. Кроме того, в группе вмешательства достоверно улучшился средний функциональный класс ХСН и стенокардии. Изменения клинического состояния пациентов были подтверждены констатацией улучшения функции сосудистого эндотелия, готовности атеросклеротических бляшек к разрыву, замедлением процесса развития атеросклероза в сосудистой стенке, улучшением реологических свойств крови и, возможно – микроциркуляции в органах и тканях, отсутствием явного снижения систолической функции миокарда и улучшением способности моноцитов продуцировать оксид азота. Процент отказа пациентов от применения симвастатина, по разным причинам – 10%. Изменения в функции органов и тканей, ухудшающие клиническое состояние больного или угрожающие жизни пациента в результате обследования пациентов выявлены не были. На основании полученных результатов исследования можно сделать выводы, изложенные ниже.

## ВЫВОДЫ

1. Лица старческого возраста с ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и проявлениями ХСН характеризуется нарушением преимущественно диастолического расслабления левого желудочка, значительным атеросклеротическим поражением сонных артерий, нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, повышением уровня вчСРБ и склонностью к гиперкоагуляционному синдрому.
2. Использование симвастатина в суточной дозе 20 мг лицам старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН, снижало показатели гиперкоагуляции посредством ускорения Хагеман-зависимого фибринолиза и снижения уровня фибриногена.
3. Добавление к рекомендуемой терапии лицам старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН, симвастатина в суточной дозе 20 мг не снизило фракцию выброса левого желудочка.
4. Иммуотропный эффект воздействия симвастатина в дозе 20 мг у лиц старческого возраста с ИБС и явлениями ХСН проявился в снижении уровня высокочувствительного СРБ, CD16 (натуральных киллеров), снижением готовности лимфоцитов к апоптозу, улучшением индуцированной способности моноцитов выделять оксид азота после их стимуляции мукополисахаридами и ростом уровня IgG.
5. Применение симвастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов старше 75 лет с ИБС и ХСН замедлило прогрессирование атеросклеротических изменений в сосудистых стенках сонных артерий к окончанию исследования.
6. Добавление к рекомендуемой терапии ХСН лицам старческого возраста с ИБС симвастатина в суточной дозе 20 мг достоверно улучшило показатели эндотелий – зависимой вазодилатации плечевой артерии в

течение 12 месяцев наблюдения и вторично оказало нефропротективный эффект.

7. Использование симвастатина в суточной дозе 20 мг в дополнение к рекомендуемой терапии ХСН у лиц старческого возраста с ИБС существенно улучшило клиническое состояние больных (уменьшился функциональный класс стенокардии и функциональный класс ХСН) в течение 12 месяцев наблюдения.

8. Применение симвастатина в суточной дозе 20 мг в дополнение к рекомендуемой терапии у лиц старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН, достоверно снизило риск развития острых сердечно – сосудистых событий в течение 12 месяцев наблюдения.



## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Применение симвастатина в суточной дозе 20 мг позволяет уменьшить число острых сосудистых событий, уменьшить функциональный класс стенокардии и хронической сердечной недостаточности у пациентов старческого возраста с ХСН, причинами развития которой были ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет или их сочетание.

Использование данного лекарственного средства не привело к развитию серьёзных побочных эффектов среди исследуемых пациентов и, с учетом значимого клинического эффекта, рекомендуется для использования в широкой клинической практике в больницах любого профиля и на амбулаторном этапе лечения больных.

## Уважаемый пациент!

Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для Ветеранов Войн и кафедра госпитальной терапии № 1 ЧГМА предлагает Вам принять участие в научном исследовании: “Пожилой пациент и хроническая сердечная недостаточность”.

Мы предлагаем Вам ознакомиться с этим документом, чтобы понять цель и форму Вашего участия в нем.

Какое решение Вы бы ни приняли, это не повлияет на объём и качество оказываемой Вам медицинской помощи.

Пожалуйста, прочтите этот документ внимательно и задайте любые вопросы перед принятием решения.

Ваше участие добровольно.

Наше исследование предпринято, чтобы оценить и улучшить качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью, изучить клинические, лабораторные, функциональные показатели сердечно – сосудистой системы, оценить динамику данных показателей на фоне приема препарата “Симвастатин”, продлить Ваше активное долголетие. Установлено, что в наступлении исхода у больных с ИБС и сердечной недостаточностью важную роль играет нестабильность атеросклеротических бляшек. “Симвастатин” – это препарат из группы статинов, который стабилизирует состояние атеросклеротических бляшек и улучшает состояние больных с ИБС. Клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата доказана во многих исследованиях.

Исследователи навещают Вас в палате во время Вашей госпитализации и предложат ответить на вопросы, касающиеся Вашего самочувствия, двигательной активности, привычек, социальных факторов;

удовлетворенности качеством оказываемой медицинской помощи. При необходимости проведут обычный клинический осмотр для выявления признаков сердечной недостаточности; изучат Вашу историю болезни (данные лабораторных исследований, ЭКГ, ЭХО – КГ и др.). Вам будет проведено дополнительное лабораторное обследование, что потребует от Вас забора крови, неинвазивное инструментальное исследование (УЗДГ плечевой артерии), проба 6-минутной ходьбы. Все необходимые обследования проводятся Вам в стационаре, что не отвлечет Вас от основного лечения.

Участие в исследовании не связано ни с каким риском для Вашего здоровья. Нам потребуется лишь занять часть Вашего личного времени на получение информации. Участие в исследовании дает Вам право на бесплатное получение препарата “Симвастатин” в зависимости от того, в какую группу Вы попадете. Даже если Вы не войдете в испытательную группу, Вам будет проведено дополнительное обследование и беседа с врачом, в ходе которой Вы можете получить интересующие Вас сведения о сущности заболевания и современных методах его профилактики.

Если у Вас появятся какие-либо вопросы или проблемы, связанные с исследованием, Вы можете решить их с координатором исследования по телефону 32-81-21, Пироговым Алексеем Леонидовичем, заведующим 1 терапевтическим отделением ЧОКТГВВ.

Мы сохраним конфиденциальность при сборе всей, касающейся Вас лично, информации. Результаты исследования могут быть опубликованы, однако, сведения о Вас и течении Вашего заболевания будут приведены анонимно.

Вы можете в любой момент отказаться от участия в исследовании без каких-либо последствий для себя.

Заранее благодарим Вас за сотрудничество!

**Форма согласия**

Я, (ФИО):

Домашний адрес:

Даю своё добровольное согласие на участие в исследовании влияния препарата “Симвастатин” на качество жизни, клинические, лабораторные, функциональные показатели у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Я согласен (согласна) ответить на все вопросы, касающиеся моего самочувствия, привычек и прочих социальных факторов. Я даю согласие на проведение клинического осмотра и изучение моей истории болезни, проведение дополнительных методов исследования, так как понимаю, что эта информация необходима для проведения исследования.

Я осведомлен (осведомлена), что мой отказ от участия в исследовании никак не повлияет на условия моего дальнейшего пребывания и лечения в клинике.

Дата

Подпись пациента

Форма согласия представлена и пояснена пациенту

ФИО и должность \_\_\_\_\_

Дата

Подпись

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Дискуссия. Гиполипидемическая терапия у больных с ХСН. Кому? Когда? Чем? / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2003. – №4 (20). – С. 209.
2. Агеев, Ф.Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА – О – ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2004. – №1(23). – С. 4-7.
3. Амосова, Е.Н. Атеросклероз: некоторые факты о холестерине / Е.Н. Амосова // Журн. практ. врача. – 1996. – №5. – С. 34-38.
4. Андреев, Д.А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения / Д.А. Андреев // Лабораторная медицина. – 2003. – №6. – С. 42- 47.
5. Аронов, Д.М. Плеотропные эффекты симвастатина / Д.М. Аронов // Рос. кардиологич. журн. – 2002. – №4. – С. 80–86.
6. Аронов, Д.М. Плейотропные эффекты статинов / Д.М. Аронов // Кардиология. – 2008. – №8. – С. 60–68.
7. Аронов, Д.М. Применения коэнзима Q10 в кардиологической практике / Д.М. Аронов // Русский мед. журн. - 2004. - №15(215). - С. 905-909.
8. Арутюнов, Г.П. Дискуссия. Гиполипидемическая терапия у больных с ХСН. Кому? Когда? Чем? / Г.П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2003. – №4(20). – С. 207-208.
9. Арутюнов, Г.П. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему / Г.П. Арутюнов // Сердце. – 2002. - №1. - С. 44-46.

10. Атаманова, Т.Ю. Влияние длительной терапии статинами на иммунную систему больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Ю. Атаманова. - Челябинск, 2006. – 23 с.
11. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений системы гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М.: Ньюдиамед-АО, 1999. – 224 с.
12. Бахтияров, Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия / Р.З. Бахтияров // Рос. кардиологич. журн. – 2004. – №2. – С. 76-79.
13. Беленков, Ю.Н. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утверждены съездом кардиологом РФ в октябре 2003 г.) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Г.П. Арутюнов, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. - 2003. - №6. - С. 276-297.
14. Беленков, Ю.Н. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ХСН И ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ или двадцать ответов на двадцать вопросов в двадцати иллюстрациях по результатам Российского многоцентрового исследования “ФАСОН”/ Ю.Н. Беленков, В. Ю. Мареев. - М.: Б.и., 2002. – 24 с.
15. Белоусов, Ю.Б. Фармакоэкономическая оценка лечения сердечной недостаточности В-блокатором бисопрололом (зарубежные данные и собственный опыт) / Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ерофеева С.Б. // Сердечная недостаточность. - 2005. - №1. - С. 23-27.
16. Белоусова, Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции / Ю.Б. Белоусова, Ж.Н. Намсараев // Фарматека. - 2004. - №6(84). - С. 128-134.
17. Васюк, Ю.А. Плейотропные эффекты статинов – данные фундаментальных исследований / Ю.А. Васюк, Е.С. Атрощенко, Е.Н. Ющук // Сердце. – 2006. – №5. – С. 228-237.

18. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
19. Волкова, Е.В. Функциональное состояние эндотелия и гиполипидемическая терапия у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Волкова. – СПб., 2000. – 17 с.
20. Вологодина, И.В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни у больных старческого возраста с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, возможности коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Вологодина. – СПб., 2009. – 40 с.
21. Воробьева, Е.Н. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - №6. - С. 129-136.
22. Гашкова, В. Циркулирующие комплексы у больных иммунокомплексными заболеваниями и после трансплантации почек / В.Гашкова, К. Матл, И. Кашлик // Чехословацкая медицина. - 1978. - №2. - С. 117-122.
23. Гиляревский, С.Р. Усовершенствование лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности в XXI веке: достижения и проблемы / С.Р. Гиляревский // Сердечная недостаточность. - 2009. - Т.10, №6(56). - С. 315-321.
24. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер с англ. Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М., 1999. – 459 с.
25. Даниелян, М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.О. Даниелян. – М., 2001. – 25 с.

26. Денисова, И.Д. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической сердечной недостаточностью / И.Д. Денисова, А.Н. Закирова, И.М. Карамова, К.А. Червякова // Тезисы IV ежегодной конф. общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2003. – С. 116.
27. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Прил.4. - №7(6). – 40 с.
28. Емченко, Н.Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.Л. Емченко, О.И. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // Клиническая лабораторная диагностика. - 1994. - №6. - С. 19-20.
29. Ерёменко, И.А. Возможности применения теста шестиминутной ходьбы для контроля за лечением хронической сердечной недостаточности у пожилых / И.А. Ерёменко, Д.М. Мустафина, Л.Я. Рассказова, Т.Н. Панова // Тезисы ежегодной всероссийской конф. общества специалистов по сердечной недостаточности. - М., 2003. - С. 70.
30. Затейщиков, Д.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова и др. // Кардиология. – 2000. – №6. – С. 14-17.
31. Иванова, О.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий, как метод оценки состояния эндотелий зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией / О.В. Иванова, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова и др. // Кардиология. - 1998. - №3. - С. 37-42.
32. Илюхин, О.В. Изменение упругих свойств магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии



- аторвастатином и симвастатином / О.В. Илюхин, Е.А. Калганова, А.А. Бабкин, Ю.М.Лопатин // Кардиология. - 2005. - №12. - С. 31-34.
33. Карпов, Ю.А. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // Русский мед. журн. - 2003. - №19(191). - С. 1041-1045.
34. Кастанаян, А.А. Что мы знаем и чего не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке / А.А. Кастанаян, Н.Ю. Неласов // Сердечная недостаточность. – 2009. - Т.10, №6(56). - С. 304-314.
35. Классификация ХСН ОССН 2002 // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2003. – N2 (18). – С. 88-89.
36. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем. - М.: Мир, 2000. – 460 с.
37. Коркушко, О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст / О.В. Коркушко. – М.: Медицина, 1988. – 220 с.
38. Коробейникова, Э.Н. Показатели липидного обмена в сыворотке крови практически здорового населения, проживающего в Южно – уральском регионе в условиях адаптации к климатическим и техногенным воздействиям: метод. рек. / Э.Н. Коробейникова. – Челябинск, 2002. – 50 с.
39. Кэбот, Е. Экспериментальная иммунохимия / Е. Кэбот, М. Майер. - М.: Медицина, 1968. – 684 с.
40. Лазебник, Л.Б. Причины повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью и их стоимостные характеристики / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, В.Н. Русская, Ш.М.Гайнулин // Сердечная недостаточность. - 2005. - №1. - С. 19-22.
41. Ларсон, Ч. Введение в эпидемиологию (лекционный курс) / Ч. Ларсон; пер. с англ. Т.М. Сериковой; под ред. А.А. Болотова, Я.И. Жакова, Ю.Ю. Шамуровой. – Челябинск; Монреаль, 2002. – 148 с.

42. Мазур, Н.А. Старческий возраст и особенности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний / Н.А. Мазур // Рус. мед. журн. – 1996. – Т.4, № 8. – С. 480-486.
43. Малинова, Л.И. Хроническая сердечная недостаточность у долгожителей / Л.И. Малинова, Т.П. Денисова, П.Я. Довгалецкий, С.А. Прохоров // Сердечная недостаточность. – 2005. – №2(36). – С. 83-84.
44. Мареев, В.Ю. Лечение хронической сердечной недостаточности. Время статинов? / В.Ю.Мареев // Кардиология. - 2005. - №12. - С. 4-10.
45. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) / В.Ю.Мареев, Ф.Т.Агеев, Г.П.Арутюнов и др. // Сердечная Недостаточность. - 2007. - №1. - С. 4-41.
46. Мареев, В.Ю. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Фгеев, Г.П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2009. – №2(52). – С. 64-106.
47. Мареев, М.Ю. Возможности применения статинов у больных с хронической сердечной недостаточностью: перспективы и достижения. Результаты исследования с симгалом / М.Ю. Мареев // Пленум. - 2006. - №3. – С. 1-3. – [Прил. к журналу «Сердце»]
48. Медведев, И.Н. Коррекция агрегации тромбоцитов больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом с помощью ловастатина / И.Н. Медведев, Н.И. Громнацкий // Рос. биомед. журн. – 2003. – №4. – С. 434-436.
49. Мелентьев, А.С. Гериатрические аспекты внутренних болезней / А.С. Мелентьев, В.С. Гасилин, Е.И. Гусев. – М.: Наука, 1995. – 394 с.
50. Мингазетдинова, Л.Н. Состояние гемостаза у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / Л.Н.

- Мингазетдинова, Э.Г. Муталова, Ш.М. Галиуллин, Г.Ф. Фатхуллина // Тезисы IV ежегодной конф. общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2003. – С. 104-105.
51. Мингазетдинова, Л.Н. Функция миокарда у больных ИБС пожилого возраста /Л.Н. Мингазетдинова, Р.М. Юсупова, А.Э. Нигматуллина и др. // Рос. кардиологич. журн. - 2002. - №4. - С. 20-22.
52. Михайлов, С.С. Клиническая анатомия сердца / С.С. Михайлов. - М.: Медицина, 1987. – 286 с.
53. Насонов, Е.Л. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Ю.Н. Беленков, Д. Фукс // Кардиология. – 1999. – №3. – С. 66-73.
54. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. - 2009. - Т.10, №2(52). - С. 64-106.
55. Овчинников, А.Г. Клуб «Сердечная недостаточность» / А.Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2005. – №6 (34). – С. 264.
56. Ольбинская, Л.И. Спорные и нерешённые вопросы современной фармакотерапии хронической сердечной недостаточности / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. – 2006. – №2. – С. 58-61.
57. Остроумова, О.Д. Старение и дисфункция эндотелия / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004. - №4. - С. 83-89.
58. Пирогов, А.Л. Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшей возрастной группы: особенности течения и факторы, влияющие на выживаемость / А.Л. Пирогов, И.В. Игнатенко // Вестник Южно-уральского гос. ун-та. Серия: Образование. Здравоохранение. Физическая культура. - 2005. - №4 (44). - С. 57-60.

59. Плис, А.И. Практикум по прикладной Статистике в среде SPSS: учеб. пособие: в 2-х ч. Ч.1. Классические процедуры статистики (+CD) /А.И. Плис. – М.: Финансы и статистика, 2004. – 288 с.
60. Полубоярова, Н.А. Этиология хронической сердечной недостаточности и причины смерти больных старших возрастных групп / Н.А. Полубоярова, А.А. Алексеева, Д.В. Преображенский и др. // Сердечная недостаточность. - 2002. - №2. - С. 74-75.
61. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
62. Резникова, Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях / Л.С. Резникова. - М.: Медицина, 1967. – 272 с.
63. Рибера-Кассадо, Дж. М. Старение и сердечно-сосудистая система / Дж.М. Рибера-Кассадо // Клинич. геронтология. – 2000. – №11. – С. 28-36.
64. Ситникова, М.Ю. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста / М.Ю. Ситникова, Т.А. Лелявина, Е.В. Шляхто и соавт. // Сердечная недостаточность. – 2005. – №2 (36). – С. 85-87.
65. Соломахина, Н.И. Сердечная и внесердечная коморбидность у больных систолической и диастолической ХСН пожилого и старческого возраста / Н.И. Соломахина // Сердечная недостаточность. - 2009. - Т.10, №6(56). - С. 298-303.
66. Сторожаков, Г.И. Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности / Г.И. Сторожаков, Д.Б. Утешев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т.1, №4. – С. 131-133.

67. Танцырева, И.В. Роль медиаторов воспаления и факторов гуморального иммунитета в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у мужчин пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца / И.В. Танцырева, Э.Г. Волкова // Уральский мед. журн. - 2009. - №9(63). - С. 24-29.
68. Тармонова, Л.Ю. Анемия и снижение функции почек у больных с диастолической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Ю. Тармонова. - Ульяновск, 2007. - 23 с.
69. Татенкулова, С.Н. Влияние статинов на иммунные механизмы воспалительной реакции при ХСН ишемической этиологии / С.Н. Татенкулова, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2009. – №2 (52). – С. 107-110.
70. Терещенко, С.Н. Систолическая функция левого желудочка в развитии хронической сердечной недостаточности и ингибиторы АПФ / С.Н. Терещенко // Consilium Medicum. - 2002. - Т.4, №11. - С. 598-602.
71. Терещенко, С.Н. Показатели системы гемостаза при декомпенсации хронической сердечной недостаточности до и после терапии эноксапарином / С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, А.Г. Кочетов // Сердечная недостаточность. – 2002. – №6. – С. 289-291.
72. Тодуа, Ф.И. Влияние ряда атерогенных факторов риска на состояние комплекса интима-медиа общей сонной артерии / Ф.И. Тодуа, Д.Г. Гачечиладзе, М.Б. Балавадзе, М.В. Ахвелиани // Кардиология. – 2003. – №3. – С. 50-53.
73. Физиологические основы здоровья человека / под ред. Б.И. Ткаченко. – СПб.; Архангельск: Издат. центр Северного гос. мед. ун-та, 2001. – 728 с.

74. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
75. Фомин, В.В. С – реактивный белок и его значение в кардиологической практике / В.В. Фомин, Л.В. Козловская // *Consilium Medicum*. – 2003. – Т.5, №5. – С. 247-250.
76. Шевченко, О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии / О.П. Шевченко // *Лабораторная медицина*. – 2003. - №6. – С. 35-41.
77. A co-operative trail in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators // *Br. Heart J*. – 1978. – Vol.40, №10. – P. 1069-1118.
78. Alfon, J. Nitric oxide synthase II (NOS II) gene expression correlates with atherosclerotic intimal thickening. Preventive effects of HMG-CoA reductase inhibitors / J. Alfon, J.F.Guash, M. Berrozpe, L. Badimon // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol.145, №2. – P. 325-331.
79. Amento, E.P. Cytokines positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells / Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. // *Arterioscler. Thromb*. – 1991. – Vol.11. – P. 1223-1230.
80. Anderson, T.J. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion / T.J. Anderson, I.T. Meredith, A.C. Yeung et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol.332. – P. 488-493.
81. Aronov, W.S. Frequency of congestive heart failure in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol  $\geq 125$  mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug / W.S. Aronov, C. Ahn // *Am. J. Cardiol*. – 2002. – Vol. 90. – P. 147-149.

82. Aronow, W.S. Ischemic heart disease: considerations unique to the elderly / W.S. Aronow // *Cardiol. Elderly*. – 1993. – Vol.1 – P. 364-371.
83. Ashton, E. Should patient with chronic heart failure be treated with “statins”? / E. Ashton, D. Liew, H. Krum // *Heart Fail. Monit.* - 2003. - №3. - P. 82-86.
84. Athyros, V.G. CORONA, statins, and heart failure: who lost the crown? / V.G. Athyros, A.I. Kakafika, K. Tziomalos et al. // *Angiology*. - 2008. - Vol.59, №1. – P. 5-8.
85. Austin, M.A. Plasma triglyceride and coronary heart disease / M.A. Austin // *Arterioscler. Tromb.* - 1991. - Vol.11. - P. 2-14.
86. Avellone, G. Changes induced by pravastatin treatment on hemostatic and fibrinolytic patterns in patients with type IIB hyperlipoproteinemia / G. Avellone, V. Di Garbo, R. Cordova et al. // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* - 1994. - Vol.55. - P. 1335-1344.
87. Baller, D. Improved coronary vasodilator capacity by drug lipid lowering therapy in patients in the early stage of coronary atherosclerosis with reduced coronary reserves and moderate LDL hypercholesterolemia / D. Baller, U. Gleichmann, G. Notohamiprodjo et al. // *Z. Kardiol.* – 1998. – Vol.87, (Suppl.2). – P. 136–144.
88. Barbatis, C. Statin treated patients have reduced intraplaque angiogenesis in carotid endarterectomy specimens / Barbatis C., Kyriakides Z.S. // *Atherosclerotic*. – 2007. – Vol. 192, №2. – P. 457-463.
89. Baruch, L. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the valsartan heart failure trial (Val-Heft) / L. Baruch, R.D. Glaser, N. Aknay et al. // *Am. Heart J.* - 2004. - Vol.148, №6. - P. 951-957.
90. Bates, K. Simvastatin restores endothelial NO-mediated vasorelaxation in large arteries after myocardial infarction / K. Bates, C.E. Ruggeroli, S.

- Goldman, M.A. Gaballa // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol.283, №2. – P. 768-775.
91. Behague, I. Fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction: the ECTIM Study / I. Behague, O. Poirier, V. Nicaud et al. // *Circulation.* - 1996. - Vol.93. - P. 440-449.
92. Beigel, Y. Lovastatin therapy in hypercholesterolemia: effect on fibrinogen, hemorrheologic parameters, platelet activity, and red blood cell morphology / Y. Beigel, J. Fuchs, M. Snir, P. Green, Y. Lurie, M. Djaldetti // *J. Clin. Pharmacol.* – 1991. – Vol.31. – P. 512-517.
93. Bevilacqua, M. Effect of fluvastatin on lipids and fibrinolysis in coronary artery disease / M. Bevilacqua, P. Bettica, M. Milani et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol.79. – P. 84-87.
94. Black, S. C-reactive Protein / S. Black, I. Kushner, D. Samols // *J. Biol. Chem.* - 2004. - Vol.279, №47. - P. 48487 - 48490.
95. Blaha, M.J. Association Between Obesity,  $hsCRP \geq 2$ , and Subclinical Atherosclerosis - Implications for the JUPITER Trial: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / M.J. Blaha, J. J. Rivera, M. Budoff et al. // *Circulation.* - 2009. - Vol.120, №4. - P. 542.
96. Bo, M. Hemorheologic and coagulative pattern in hypercholesterolemic subjects treated with lipid-lowering drugs / M. Bo, F. Bonino, M. Neirotti et al. // *Angiology.* - 1991. - Vol.42. - P. 106-113.
97. Bogaty, P. Effect of atorvastatin on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable ischemia / P. Bogaty, G.P. Dagenais, P. Poirier et al. // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - Vol.92, №10. - P. 1192-1195.



98. Bond, M.G. Interventional Clinical Trails Using Noninvasive Ultrasound End Points: MIDES / M.G. Bond, H.L. Stricland // *J. Card. Pharm.* – 1990. – V.15. – P. 30-33.
99. Bondhwani, M. High-dose atorvastatin is associated with impaired myocardial angiogenesis response to vascular endothelial growth factor in hypercholesterolemic swine / M. Bondhwani, S. Mieno, T. Ruby et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol.132, №6. – P. 1299-1306.
100. Bonetti, P.O. Simvastatin preserves myocardial perfusion and coronary microvascular permeability in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering / P.O. Bonetti, S.H. Wilson, M. Rodriguez-Porcel et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol.40, №3. – P. 546-54.
101. Bonithon-Kopp, C. Factors of carotide arterial enlargement in population aged 59 to 71 years: The EVA study / C. Bonithon-Kopp, P. Touboul // *Stroke.* – 1996. – Vol.27. – P. 654-660.
102. Bourcier, T. HMG Co-A reductase reduce plasminogen activator inhibitor – 1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells / T. Bourcier, P. Libby // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol.20. – P.556-562.
103. Boven van, A. On behalf off the REGRESS Study Group «Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition o f the Conventional treatment in patients with angina pectoris» / A. Boven van, J.W. Jukema, A.N. Zwinderman et al. // *Circulation.* - 1996. - Vol.94. - P. 1503-1505.
104. Boyum, A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow / A. Boyum // *Scand. J. Clin. Lab. Investing.* - 1968. - Vol.267. - P. 95 - 99.
105. Bradley, J.R. TNF-mediated inflammatory disease / J.R. Bradley // *J. Pathol.* - 2008. - Vol.214, №2. - P. 149-160.

106. Bradham, W.S. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression heart failure: a current perspective / W.S. Bradham, B. Bozkurt, H. Gunasinghe et al. // Cardiovascular Research. – 2002. – Vol.53, №4. – P. 822–830.
107. Branchi, A. Effect of three fibrate derivatives and of two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia / A. Branchi, A. Rovellini, D. Sommariva et al. // Thromb. Haemost. - 1993. - Vol.70. - P. 241-243.
108. Brayn, R.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a cousin to nitric oxide and prostacycline / R.M. Brayn, J. You, E.M. Goldin et al. // Anesthesiology. – 2005. – Vol.102, №6. – P. 1261-1277.
109. Broijersen, A. No influence of simvastatin treatment on platelet function in vivo in patients with hypercholesterolemia / A. Broijersen, M. Eriksson, B. Leijd et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 1997. – Vol.17. – P. 273-278.
110. Brookes, L. Meta – analysis: The Effect of Statins on Blood Pressure / L. Brookes // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2998-3007.
111. Burtis, C. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics / C. Burtis, E. Ashwood, D. Bruns // Elsevir Inc. – 2006. - №6. - P. 702 -708.
112. Carroll, B.A. Carotid sonography / B.A. Carroll // Radiology. – 1992. – Vol. 178. – P. 303-305.
113. Carvalho, A.C. Platelet function in hyperlipoproteinemia / A.C. Carvalho, R.W. Colman, R.S. Lees // New England Journal of Medicine. – 1974. – Vol. 290, №8. – P. 434-438.

114. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk Atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // *Lancet*. – 1992. – Vol.344. – P. 1111-1115.
115. Celermajer, D.S. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, C. Bull et al. // *JACC*. - 1994. - Vol.24. - P. 1468-1474.
116. Chambless, L.E. Association of transient ischemic attack. The ARIC study / L.E. Chambless, E. Shahar, A. Sharett // *Am. J. Epidemiol.* – 1996. – Vol.144. – P. 857-866.
117. Christensen, J.T. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG / J.T. Christensen // *Europ. J. Card-thor. Surgery*. – 1999. – Vol.15. – P. 394-400.
118. Colli, S. Statins inhibit tissue factor in cultured human macrophages / S. Colli, S. Eligini, M. Lalli, M. Camera, R. Paoletti, E. Tremoli // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol.17, №2. – P. 265-272.
119. Comming, S.R. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture / S.R. Comming, D. Bauer // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283, №24. – P. 3255-3257.
120. Corretti, M. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery / M. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin et al. // *JASS*. – 2000. – Vol.36. – P. 423-429.
121. Corti, R. Effects of Aggressive Versus Conventional Lipid-Lowering Therapy by Simvastatin on Human Atherosclerotic Lesions. A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial With High-Resolution Magnetic

- Resonance Imaging / R. Corti, V. Fuster, Z.A. Fayad et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 46. - P. 106-112.
122. Corti, R. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging / R. Corti, V. Fuster, Z.A. Fayad et al. // *Circulation.* - 2002. - Vol.106. - P. 2884-2887.
123. Crouse, J.R. Pravastatin. Lipids end atherosclerosis in the carotid arteries / J.R. Crouse, R.P. Byington, M.G. Bond et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - Vol.75. - P. 455-459.
124. Crouse, J.R. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention / J.R. Crouse, R.P. Byington, H.M. Hoen et al. // *Arch. Intern. Med.* - 1997. - Vol.157, №12. - P. 1305-1310.
125. Crouse, J.R. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis / J.R. Crouse, J. S. Raichlen, W. A. Riley et al. // *JAMA.* - 2007. - Vol. 297. - P. 1344-1353.
126. Danesh, F.R. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase / p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy / F.R. Danesh, M.M. Sadeghi, N. Amro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2002. - Vol.99, №12. - P. 8301-8305.
127. Davidson, M. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia / M. Davidson, J. McKenney, E. Stein et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol.79. - P. 1475-1481.
128. de Divitiis, M. Effects of short-term reduction in serum cholesterol with simvastatin in patients with stable angina pectoris and mild to moderate

- hypercholesterolemia / M. de Divitiis, P. Rubba, S. Di Somma et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol.78, №7. – P. 763–768.
129. de Lorgeril, M. Effects of lipid-lowering drugs on left ventricular function and exercise tolerance in dyslipidemic coronary patients / M. de Lorgeril, P. Salen, L. Bontemps et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1999. - Vol.33, №3. - P. 473-438.
130. De Sutter, J. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients / J. De Sutter, R. Tavernier, M. De Buyezere et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol.36, №3. – P. 773-775.
131. Declerck, E. Statins under fire: justified or not? / E.Declerck, H. De Loof, G.R De Meyer // *J. Pharm. Belg.* - 2009. - №4. - P. 119 - 130.
132. Defer, N. TNFR1 and TNFR2 Signaling Interplay in Cardiac Myocytes / N. Defer, A. Azroyan, F. Pecker, C. Pavoine // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol.282, Issue 49. – P. 35564-35573.
133. Delbosc, S. Simvastatin attenuates cardiovascular effects and oxidative stress induced by angiotensin II / S. Delbosc, J.P. Cristol, A. Mimran, B. Jover // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2001. – Vol. 94, №11. – P. 1199–1202.
134. Deschamps, A.M. Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: Bioactive molecules and transcriptional regulation / A.M. Deschamps, F.G. Spinale // *Cardiovascular Research.* – 2006. – Vol.69, №3. – P. 666-676.
135. Dimitroulakos, J. Increased sensitivity of acute myeloid leukemia's to lovastatin-induced apoptosis: a potential therapeutic approach / J. Dimitroulakos, D. Nohynek, K.L. Backway et al. // *Blood.* – 1999. – Vol.93, №4. – P. 1308–1318.

136. Edwards, S.J. Oral statine and increased bone-mineral density in postmenopausal women / S.J. Edwards, D.J. Hart, N.D.Spector // *Lancet*. - 2000. - Vol. 355. - P. 2218-2219.
137. Egashira, K. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia / K. Egashira, Y. Hirooka, H. Kai // *Circulation*. - 1994. - Vol.89. - P. 2519 - 2524.
138. Eisdorfer, C. Caring for the elderly / C. Eisdorfer, D.A. Kessler, A.N. Spector. - Baltimore: The Jhone Hopkins University Press, 1989. - P.4-12.
139. Emerson, M. Endogenous nitric oxide acts as a natural antithrombotic agent in vivo by inhibiting platelet aggregation in the pulmonary vasculature / M. Emerson, S. Momi, W. Paul et al. // *Thromb. Haemost.* - 1999. - Vol.81, №6. - P. 961-966.
140. Everett, B. M. Rosuvastatin in the Prevention of Stroke Among Men and Women With Elevated Levels of C-Reactive Protein: Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) / B.M. Everett, R.J. Glynn, J.G. MacFadyen et al. // *Circulation*. - 2010. - Vol. 121, №1. - P. 143-150.
141. Falk, E. Coronary plaque disruption / E. Falk, P.K. Shah, V. Fuster // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 657-671.
142. Falsom, A.R. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes melitus fasting glucose and insulin, body size and physical activity / A.R. Falsom, J.M. Eckfeldt // *Stroke*. - 1994. - Vol.25. - P. 66-73.
143. Feinstein, S.B. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization / S.B. Feinstein // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol.48, №2. - P. 236-242.

144. Ferrari, R. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure / R. Ferrari, T. Bachetti, R. Confortini et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol.92. – P. 1479-1486.
145. Ferro, D. Simvastatin reduces monocytes-tissue-factor expression type IIa hypercholesterolemia / D. Ferro, S. Basili, C. Alessandry et al. // *Lancet*. – 1997. – Vol.350. – P. 1222.
146. Flaherty, J.D. Acute Heart Failure Syndromes in Patients With Coronary Artery Disease: Early Assessment and Treatment / J. D. Flaherty, J. J. Bax, L. De Luca et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol.53, №3. – P. 254-263.
147. Fleg, J.L. Angina pectoris in the elderly / J.L. Fleg // *Angina pectoris: mechanisms, diagnosis and therapy* / ed. by J. Abrams. – Philadelphia: Saunders, 1993. – P. 177 – 187.
148. Foody, J.M. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure / J.M. Foody, R. Shah, D. Galusha et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, №8. – P. 1086-1092.
149. Fukuta, H. Statin Therapy May Be Associated With Lower Mortality in Patients With Diastolic Heart Failure: A Preliminary Report / H. Fukuta, D.C. Sane, S. Brucks, W.C. Little // *Circulation*. – 2005. – Vol.112, №3. – P. 357-363.
150. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in realization of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzski // *Nature*. - 1980. – Vol.288. – P. 373-376.
151. Fuster, V. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology / V. Fuster, A. Lewis // *Circulation*. – 1994. – Vol.90. – P. 2126-2146.

152. Gao, L. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD(P)H oxidase / L. Gao, W. Wang, Y.L. Li et al. // *Circulation*. - 2005. - Vol.112, №12. – P. 1763-1770.
153. Geroulakos, G. Arterial wall changes in type 2 diabetes subjects / G. Geroulakos, M.G. Veller, G.M. Fisher et al. // *Diabet. Med.* – 1994. – Vol.11. – P. 692-695.
154. Giroud, D. Relation on the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography / D. Giroud, J.M. Li, P. Urban, B. Meier, W. Rutishauer // *Amer. J. Cardiol.* – 1992. – Vol.69. – P. 729-732.
155. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / GISSI-HF Investigators // *Lancet*. – 2008. - Vol.372. - P. 1231-1239.
156. Globits, S. Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure / S. Globits, H. Frank, B. Pacher et al. // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol.135. – P. 592-597.
157. Goodwin, B.L. Tumor necrosis factor- $\alpha$  reduces argininosuccinate synthase expression and nitric oxide production in aortic endothelial cells / B.L. Goodwin, L.C. Pendleton, M.M. Levy et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol.293. – P. 1115-1121.
158. Haehling, S. Statins: a treatment option for chronic heart failure / S. Haehling, D.O. Okonko, S.D. Anker // *Heart Fail. Monit.* – 2004. – Vol.4, №3. – P. 90-97.



159. Halcox, J.P.J. Coronary Vasodilatation and Improvement in Endothelial Dysfunction With Endothelin ETA Receptor Blocade / J.P.J. Halcox, K.R.A. Nour, G. Salos, A.A. Quyyumi // *Circ. Res.* - 2001. - Vol.89. - P. 969-976.
160. Halthe, J. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis / J. Halthe, J. Wikstrand, H. Emanuelsson et al. // *Stroke.* - 1997. - Vol.28. - P. 1189-1194.
161. Hanninghake, D.V. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia / D.V. Hanninghake, E.A. Stain, H.E. Bays et al. // *Coron. Artery Dis.* - 2004. - Vol.15, №2. - P. 115-123.
162. Harris, M.L. Absence of effect of simvastatin on the progression of lens opacities in a randomised placebo controlled study / M.L. Harris, A.J. Bron, N.A. Brown et al. // *Br. J. Ophthalmol.* - 1995. - Vol.79, №11. - P. 996-1002.
163. Hasper, D. Systemic inflammation in patients with heart failure / D. Hasper, M. Hammel, F.X. Kleber et al. // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol.19, №5. - P. 761-765.
164. Heart Protection Study Collaborative Group "MRC/BHF Heart Protection Study of antyoxydant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial / Heart Protection Study Collaborative Group // *Lancet.* - 2002. - Vol.360. - P. 23-24.
165. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial / Heart Protection Study Collaborative Group // *Lancet.* - 2002. - Vol.360, №9326. - P. 7-22.
166. Heeschen, C. CAPTURE Study Investigators. Serum level of the antinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic

- determinant in patients with acute coronary syndromes / C. Heeschen, S. Dimmeler, C.W. Hamm et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol.107, №16. – P. 2109-2114.
167. Higuchi, Y. Tumor Necrosis Factor Receptor 1 and 2 Differently Regulate Survival, Cardiac Dysfunction, and Remodeling in Transgenic Mice With Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Cardiomyopathy / Y. Higuchi, C.F. McTiernan, C.B. Frye et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol.109. – P. 1892 – 1897.
168. Hirooka, Y. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilatation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans / Y. Hirooka, K. Egashira, T. Imaizumi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol.24 – P. 948 - 945.
169. Horwich, B. Low serum total cholesterol is associated with marker increase in mortality in advanced heart failure / B. Horwich, M.A. Hamilton, W.R. MacClellan, G.L. Fonarow // *J. Card. Fail.* – 2002. – Vol.8, №4. – P. 216-224.
170. Horwich, T.V. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure / T.V. Horwich, R. MacLellan, G.C. Fonarow // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol.43, №4. – P. 642-648.
171. Hosokawa, R. Effect of long-term cholesterol-lowering treatment with HMG- CoA reductase inhibitor (simvastatin) on myocardial perfusion evaluated by thallium-201 single photon emission computed tomography / R. Hosokawa, R. Nohara, L. Linxue et al. // *Jpn. Circ. J.* – 2000. – Vol.64, №3. – P. 177–182.
172. Huang, Z. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase / Z. Huang, P.L. Huang, N. Panahian et al. // *Science*. – 1994. – Vol.265, №5180. – P. 1883-1885.

173. Huggins, G.S. Effects of short-term treatment of hyperlipidemia on coronary vasodilator function and myocardial perfusion in regions having substantial impairment of baseline dilator reserve / G.S. Huggins, R.S. Pasternak, N.M. Alperly et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol.98, №13. – P. 1291-1296.
174. Huskey, J. Effect of simvastatin on kidney function loss in patients with coronary heart disease: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / J. Huskey, J. Lindenfeld, T. Cook et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol.205, №1. – P. 202-206.
175. Ho, K.K. The epidemiology of heart failure: Framingham Study / K.K. Ho, J.L. Pinsky, W.B. Kannel et al. // *J. Am. Coll. Card.* - 1993. -Vol.22, (Suppl. A). - P. 6A-13A.
176. Ichihara, K. Are all HMG-CoA reductase inhibitors protective against ischemic heart disease? / K. Ichihara, K. Satoh, A. Yamamoto et al. // *Yakurigaku Zasshi*. – 1999. – Vol.114, (Suppl. 1). – P. 142–149.
177. Ignarro, L.G. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview / L.G. Ignarro, G. Cirino, A. Gasini et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1999. – Vol.34, №6. – P. 879-886.
178. Isaacsohn, J. Effects of lovastatin therapy on plasminogen activator inhibitor- 1 antigen levels / J. Isaacsohn, J.F. Setaro, C. Nicholas, et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol.74. – P. 735-737.
179. Ito, M.K. The effects of converting from simvastatin to atorvastatin on plasminogen activator inhibitor type-1 / M.K. Ito // *J. Clin. Pharmacol.* - 2001. - Vol.41, №7. - P. 779-782.
180. Jaganmohan, S. Statins improve survival in patients with congestive heart failure: a study on 32000 US veterans / S. Jaganmohan, V. Khurana // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol.45, (Suppl. A). – P. 854-857.

181. James, T.N. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart: from postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias / T.N. James // *Circulation*. – 1994. – Vol.90. – P. 556-573.
182. Jay, R.H. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment / R.H. Jay, M.W. Ramplly, D.J. Betteridge // *Am. J. Cardiol*. – 1993. – Vol.72. – P. 1031-1037.
183. Jensen, L.O. Regression of Coronary Atherosclerosis by Simvastatin; A Serial Intravascular Ultrasound Study / L.O. Jensen, P. Thyssen, K.E. Pedersen et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.110, №3. – P. 265-270.
184. Jick, H. Statins and the risk of dementia / H. Jick, G.L. Zomberg, S.S. Jick et al. // *Lancet*. - 2000. - Vol.356. - P. 1627-1631.
185. John, S. Rapid improvement of vitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks / S. John, C. Delles, J. Jacobi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2001. – Vol.37, №5. – P. 1351-1358.
186. Ju Kema, J.W. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal or moderately elevated serum cholesterol levels (REGRESS) / J.W. Ju Kema, A.V. Bruschke, A.J. van Boven // *Circulation*. – 1995. – Vol.91. – P. 2528 - 2540.
187. Kastelein, J.J. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1 levels / J.J. Kastelein, J.L. Isaacsohn, L. Ose et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2000. – Vol.86, №2. – P. 221-223.
188. Katholi, R.E. If LDL-C is the answer...what was the question? What do the data really show? / R.E. Katholi, C.L. Deitrick, K.J. Hardiek // *Heart Dis*. – 2001. – Vol.3, №1. – P. 2-13.

189. Katz, S.D. Pathophysiological correlation of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilatation in the forearm circulation / S.D. Katz, R. Rao, J.W. Berman et al. // *Circulation*. – 1994. – Vol.90. – P. 12-16.
190. Keech, A.C. Absence of effects of prolonged simvastatin therapy on nocturnal sleep in a large randomized placebo-controlled study / A.C. Keech, J.M. Armitage, K.R. Wallendszus et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1996. – Vol.42, №4. – P. 483–490.
191. Kjekshus, J. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol.357, №22. – P. 2248-2261.
192. Kjekshus, J. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics / J.Kjekshus, P.Dunselman, M.Bildeskog et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2005. - Vol.7, №6. - P. 1059-1069.
193. Kjekshus, J. For the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Aperte, W. Barrias et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol.357. – P. 1-14.
194. Kjekshus, J. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease / J. Kjekshus, T.R. Pederson, A.G. Olsson et al. // *J. Card. Fail.* – 1997. – Vol.3, №4. – P. 249-254.
195. Koenig, W. Lovastatin alters blood rheology in primary hyperlipoproteinemia: dependence on lipoprotein(a)? / W. Koenig, R. Hehr, H.H. Ditschuneit, et al. // *J. Clin. Pharmacol.* - 1992. - Vol.32. - P. 539-545.
196. Koh, K.K. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary

- artery disease / K.K. Koh, J.W. Son, J.Y. Ahn et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol.22, №9. – P. 19–23.
197. Koh, K.K. Non-lipid effects of statin on hypercholesterolemic patients established to have coronary artery disease who remained hypercholesterolemic while eating a step-II diet / K.K. Koh, J.W. Son, J.Y. Ahn et al. // *Coron. Artery Dis.* – 2001. – Vol.12, №4. – P. 305-311.
198. Kong, S.X. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in the treatment of patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of clinical trials / S.X. Kong, S.Y. Crawford, S.K. Gandhi et al. // *Clin. Ther.* – 1997. – Vol.19, №4. – P. 778–797.
199. Koppensteiner, R. Effect of lovastatin on hemorheology in type II hyperlipoproteinemia / R. Koppensteiner, E. Minar, H. Ehringer // *Atherosclerosis.* - 1990. - Vol.83. - P. 53-58.
200. Kothe, H. Hydroxymethylglutamaryl coenzim A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with chlamydia pnunoniae / H. Kothe, K. Dalhoff, J. Rupp et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol.101, №24. – P. 1760-1763.
201. Krum, H. Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trail? / H. Krum, J.J. McMurray // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol.39. – P. 1567-1573.
202. Krumholtz, H.M. Predictors of Readmission among elderly survivors of admission with heart failure / H.M. Krumholtz, Y-T. Chen, Y. Wang et. al. // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol.139, №1 (Pt.1). – P. 72 – 77.
203. Kwak, B. Statins as newly recognaized type of immunomodulator / B. Kwak, F. Mulhaupt, S. Myit et al. // *Nat. med.* – 2000. - №6 (12). – P. 1399-1402.

204. Lamblin, N. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure / N.Lamblin, F. Mouquet, B. Hennache et al. // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol.26, №21. - P. 2245 - 2250.
205. Laufs, U. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA Reductase inhibitors / U. Laufs, V. La Fata, J. Plutzky, J.K. Liao // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97, №2. – P. 1129-1135.
206. Law, M.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis / M.R. Law, N.J. Wald, A.R. Rudnicka // *BMJ.* - 2003 - Vol.326. - P. 1423.
207. Lee, W.H. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases / W.H. Lee, S.H. Kim, Y. Lee et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol.358. – P. 971–976.
208. Lefer, A.M. Simvastatin preserves the ischemic-reperfusion myocardium in normocholesterolemic rat hearts / A.M. Lefer, B. Campbell, Y.K. Shin et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol.100, №2. – P. 178-184.
209. Lenfant, C. Report of the Task Force on Research in Heart Failure / C. Lenfant // *Circulation.* – 1994. – Vol.90, №3. – P. 1118-1123.
210. Levine, B. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer et al. // *New England Journal of Medicine.* – 1990. – Vol.323. – P. 236-241.
211. Lewis, S.J. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial / S.J. Lewis, L.A. Moye, F.M. Sacs et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol.129, №9. – P. 681-689.

212. Libby, P. Lipid lowering improves endothelial function / P. Libby, M. Aikawa, S. Kinlay et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2000. – 74 (Suppl. 1). – P. S3-S10.
213. Libby, P. Current Concept of the Pathogenesis of Acute Coronary Syndromes / P. Libby // *Circulation*. – 2001. – Vol.104. – P. 365-372.
214. Libby, P. Novel inflammatory markers of coronary risk theory versus practice / P. Libby, P.M. Ridker // *Circulation*. – 1999. – Vol.100, №11. – P. 1148-1150.
215. Lloyd-Jones, D. Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update A Report From the American Heart Association / D. Lloyd - Jones, R.J. Adams, T.M. Brown et al. // *Circulation*. - 2010. - Vol.121, №8. - P. e46 – e215.
216. Lorenzo, E. Di HMG-CoA reductase inhibitor prevent left ventricular hypertrophy by up-regulation of Cdk4 levels / EDi Lorenzo, C. Indolf, C. Perrino et al. // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21, (Suppl.). - P. 261.
217. Luo, J.D. Effects of simvastatin on left ventricular hypertrophy and function in rats with aortic stenosis / J.D. Luo, W.W. Zhang, G.P. Zhang, X.H.Liu, J.X. Guan // *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. – 1999. – Vol.20, №4. – P. 345–348.
218. Luo, J.D. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis / J.D. Luo, W.W. Zhang, G.P. Zhang, J.X. Guan, X. Chen // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1999. – Vol.26, №11. – P. 903–908.
219. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: The Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS) // *Lancet*. – 1994. – Vol.344. – P. 633-638.



220. Macaulay, R.J. Lovastatin-induced apoptosis of human medulloblastoma cell lines in vitro / R.J. Macaulay, W. Wang, J. Dimitroulakos et al. // *J. Neurooncol.* – 1999. – Vol.42, №1. – P. 1–11.
221. Malik, I. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / I. Malik, J. Danesh, P. Whincup et al. // *Lancet.* – 2001. – Vol.358. – P. 971-976.
222. Marais, A.D. Atorvastatin: an effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia / A.D. Marais, J.C. Firth, M.E. Bateman, P. Byrnes, C. Martens, J. Mountney // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol.17. – P. 1527-1531.
223. Maycock, C.A.A. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients / C.A.A. Maycock, J.B. Muhlestein, B.D. Horne et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. - P. 1777-1785.
224. Mayer, J. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets / J.Mayer, T.Eller, P.Brauer et al. // *Ann. Hematol.* - 1992. - Vol.64. - P. 196-201.
225. McDonagh, T. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction / T. McDonagh, S. Robb, D. Murdoch et al. // *Lancet.* – 1998. – Vol.351. – P. 9-13.
226. McKee, P.A. The Natural history of congestive heart failure: the Framingham study / P.A. McKee, W.P. Castelli, P.M. McNamara et al. // *New England Journal of Medicine.* – 1971. – Vol. 285, №26. – P. 1441-1446.
227. Meir, Ch. R. HMG-CoA reductase inhibitor and the risk of fractures / Ch. R. Meir, R.G. Chlienger, M.E. Kraeuzlin et al. // *JAMA.* – 2000. – Vol.283, №24. – P. 3205-3210.

228. Merchan, H.A. Reduction in the rates of restenosis after coronary angioplasty with simvastatin and probucol / H.A. Merchan, M.JR. Lopez, R.F. Alonso et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* – 1999. – Vol.52, №10. – P. 778-784.
229. Mintz, G.S. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlation / G.S. Mintz, J.A. Painter, A.D. Richard et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol.25. – P. 1479-1485.
230. Mitropoulos, K.A. Randomized placebo-controlled study of the effects of simvastatin on haemostatic variables, lipoproteins and free fatty acids / K.A. Mitropoulos, J.M. Armitage, R. Collins et al. // *Eur. Heart J.* - 1997. - Vol.18. - P. 235-241.
231. Monden, Y. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is a toxic via receptor 1 and protective via receptor 2 in a murine model of myocardial infarction / Y. Monden, T. Kubota, T. Inoue et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol.293. – P. 743- 753.
232. Monden, Y. Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction / Y. Monden, T. Kubota, T. Tsutsumi et al. // *Cardiovascular Research.* – 2007. – Vol. 73, №4. – P. 794-805.
233. Moshage, H. Nitric and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation / H. Moshage, B. Kok, J. R. Huizenga et al. // *Clin. Chem.* - 1995. - №41. - P. 892-896.
234. Mostaza, J.M. Increase of myocardial perfusion during antilipemic treatment in patients with ischemic cardiopathy / J.M. Mostaza, M. del Valle Gomez Martinez, F. Gallardo et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* – 1996. – Vol.49, №9. – P. 669– 674.

235. Mullen, M.J. Effects of cholesterol lowering of brachial artery endothelial function in young subjects with moderate hypercholesterolemia / M.J. Mullen, P. Clarkson, A.E. Donald et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol.96, №8, (Suppl. 1). – P. 672.
236. Mundy, G., Simvastatin of bone formation in vitro and in rodents by station / G. Mundy, R. Garrett, S. Harris et al. // *Science*. – 1999. – Vol.286. – P. 1946- 1949.
237. Nakashima, Y. Simvastatin increases plasma NO<sup>-</sup> and NO<sub>3</sub><sup>-</sup> levels in patients with hypercholesterolemia / Y. Nakashima, N. Toyookawa, S. Tanaka et al. // *Atherosclerosis*. – 1996. – Vol.127. – P. 43-47.
238. Nemerson, Y. Tissue factor and haemostasis / Y. Nemerson // *Blood*. – 1988. – Vol.71. – P. 1-8.
239. Newman, A. A comparison of the effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors simvastatin, lovastatin and pravastatin on leukaemic and normal bone marrow progenitors / A. Newman, R.D. Clutterbuck, R.L. Powles et al. // *Leuk. Lymphoma*. – 1997. – Vol.24, №5-6. - P. 533–537.
240. Nissen, S.E. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. The ASTEROID Trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi et al. // *JAMA*. – 2006. – Vol.295, №13. – P. 1556-1565.
241. Nul, D. Statins and mortality in congestive heart failure: benefit beyond cholesterol reduction? / D.Nul, A.Fernandez, C.Zambrano et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2005. – Vol.45, (Suppl. A). – P. 851-854.
242. O'Driscoll, G. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month / G. O'Driscoll, D. Green, R.R. Taylor et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 1126 – 1131.

243. Oliveira, G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk / G.H. Oliveira // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. – Vol.7. – P. 148–154.
244. Pascery, V. Modulation of C-reactive protein-mediator monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antyatherosclerotic drugs / V. Pascery, J. Chang, J.T. Willerson et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol.103, №21. – P. 2531-2534.
245. Paulus, W.J. How to diagnose of diastolic heart failure: a consensus of statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure end Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W.J. Paulus, C. Tschop, J.E. Sanderson et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol.28, №20. – P. 2539-2550.
246. Pedersen, T.R. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study / T.R. Pedersen, K. Berg, T.J. Cook et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol.156, №18. – P. 2085-2092.
247. Perticone, F. Prognostic Significance of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol.104. – P. 191.
248. Pignoli, P. Ultrasound B-mode imaging for arterial wall thickness measurement / P. Pignoli // *Ater. Pev.* – 1986. – Vol.2. – P. 177-184.
249. Pintaric, I. Effects of simvastatin on micropulmonary red cell mass in patients with hyperlipoproteinemia / I. Pintaric, D. Eterovic, J. Tocilj et al. // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol.154. – P. 493-496.
250. Pintaric, I. Effect of simvastatin on micropulmonary red cell mass in patients with hyperlipoproteinemia / I. Pintaric, D. Eterovic, J. Tocilj et al. // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol.154. – P. 493-496.

251. Pitt, B. Pravastatin limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC – 1); reduction in atherosclerosis progression and clinical events / B. Pitt, G.B.J. Mancini, S.G. Ellis et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol.26. – P. 1133-1139.
252. Pliquett, R.U. Simvastatin Normalizes Autonomic Neural Control in Experimental Heart Failure / R.U. Pliquett, K.G. Kornish, J.D. Peuler et al. // Circulation. – 2003. – Vol.107, №19. – P. 2493-2498.
253. Pliquett, R.U. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure / R.U. Pliquett, K.G. Cornish, F.P. Boy et al. // Circulation. - 2003. - Vol.107, №19. – P. 2493-2498.
254. Plosker, G.L. Simvastatin. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in hypercholesterolemia / G.L. Plosker, D. McTavish // Drugs. – 1995. – Vol.50, №2. – P. 334–363.
255. Podrid, Ph. J. Role of sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia / Ph. J. Podrid, Th. Fuchs // Circulation. – 1990. – Vol.82. – P. 1-103.
256. Pop, D. Correlation between sTNFR –I and other negative prognostic factors in patients with chronic heart failure / D. Pop, D. Zdrenghea, M. Cebanu, B. Borz // Rom. J. Intern. Med. – 2007. – Vol.45, №3. – P. 243-249.
257. Poredos, P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease / P. Poredos // Pathophysiol. Haemost. Tromb. – 2002. – Vol.32, №5-6. – P. 274–277.
258. Porter, K.E. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces human atrial myofibroblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin / K.E. Porter, N.A. Turner, D.J. O'Regan, S.G. Ball // Cardiovascular Research. – 2004. – Vol.64, №3. – P. 507-515.

259. Preventional of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disaes (LIPID) Stady Group. // *New England Journal of Medcine.* – 1998. – Vol.339, №19. – P. 1349-357.
260. Preventions on cardiovascular events end death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol.339, №19. – P. 1349-1357.
261. Rask-Madsen, C. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inibits Insulin's Stimulating Effects on Glucose Uptake and Endothelium-Dependent Vasodilatation in Humans / C. Rask-Madsen, H. Dominguez, N. Ihlemann et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol.108. – P. 1815.
262. Rauchhaus, M. The endotoxin-lipoprotein hypothesis / M. Rauchhaus, A.J. Coats, S.D. Anker // *Lancet.* – 2000. – Vol.356. – P. 930-933.
263. Rauchhaus, M. The relationship between cholesterol and survival in patients with cronic heart failure / M. Rauchhaus, A.L. Clark, W. Doehner et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol.42, №11. – P. 1933-1940.
264. Rauchhaus, R. Systemically measured cytokines are independently predictive for increased mortality in patients with chronic heart failure / R. Rauchhaus, W. Dohner, V. Koloczek et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol.35, (Suppl. A). – P. 1183.
265. Ray, J.G. Statin Use and Survival Outcomes in Elderly Patients With Heart Failure / J.G.Ray, Y. Gong, K. Sycora, J. Tu // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol.165. – P. 62-67.
266. Ridker, P.M. for the JUPITER Stady Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein

- [Electronic resource] / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A.N. Fonseca et al. -  
Access mode: <http://www.nejm.org>.
267. Ridker, P.M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / P.M. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol.344, №26. – P. 1959-1965.
268. Ridker, P.M. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events / P.M. Ridker, J.E. Buring, N. Rifai // *Circulation*. – 2001. – Vol.103. – P. 491-495.
269. Ridker, P.M. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators / P.M. Ridker, N. Rifai, M.A. Pfeffer et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol.100. – P. 230-235.
270. Rifai, N. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease / N. Rifai, P.M. Ridker // *Clin. Chem*. – 2001. – Vol.47, №3. – P. 403-411.
271. Rinfret, S. Class Effects of Statins in Elderly Patients With Congestive Heart Failure: Discussion / S. Rinfret, H. Behlouli, M. J. Eisenberg, K. Humphries, J. V. Tu, L. Pilote // *American Heart Journal*. - 2008. - Vol.155, №2. - P. 316-323.
272. Rosenson, R.S. Antiatherothrombotic Properties of Statins / R.S. Rosenson, C.C. Tangney // *JAMA*. – 1998. – Vol.279. – P. 1643–1650.
273. Rosenson, R.S. Antithrombotic properties of statins: implications for cardiovascular events reduction / R.S. Rosenson, C.C. Tangney // *JAMA*. – 1998. – Vol.279, №20. – P. 1643-1650.

274. Rosenson, R.S. Intraindividual variability of fibrinogen levels and cardiovascular risk profile / R.S. Rosenson, C.C. Tangney, J.M. Hafner // *Arterioscler. Thromb.* - 1994. - Vol.14. - P. 1928-1932.
275. Ross, S.D. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis / S.D. Ross, E. Allen, J.E. Connelly et al. // *Arch. Intern. Med.* - 1999. - Vol.159, №15. - P. 1793-1802.
276. Ross, A. Atherosclerosis – an inflammatory disease / A.Ross // *New England Journal of Medicine.* - 1999. - Vol.340, №2. - P. 115-126.
277. Salonen R, Nyssonen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries / R. Salonen, K. Nyssonen, E. Porkkala et al. // *Circulation.* - 1995. - Vol.92. - P. 1758-1764.
278. Salonen, R. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): A population-based primary preventive trial of the effects of LDL lowering atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries / R. Salonen, R. Nyssonen, T. Porkkala et al. // *Circulation.* - 1995. - Vol.92. - P. 1758-1764.
279. Salters, C. R. Current treatment of heart failure in the USA /C.R. Salters, A.L. Bailey, T.F. Wayne // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* - 2010. - Vol.8, №2. - P. 279–290.
280. Satoh, K. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on mitochondrial respiration in ischemic rat hearts / K.Satoh, K.Ichihara // *Eur. J. Pharmacol.* - 1995. - Vol.292, №3-4. - P. 271-275.
281. Satoh, K. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on mitochondrial respiration in ischaemic dog hearts / K. Satoh, A.



- Yamato, T. Nakai et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol.116, №2. – P. 1894- 1898.
282. Satoh, K. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors increase myocardial stunning in dogs / K. Satoh, K. Ichihara // *Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 35, №2. – P. 256–262.
283. Scalia, R. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice / R. Scalia, M.E. Gooszen, S.P. Jones et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol.103, №21. – P. 2598-2603.
284. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / Scandinavian Simvastatin Survival Study Group // *Lancet.* – 1994. – Vol.344, №8934. – P. 1383-1389.
285. Scharf, M. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease / M. Scharf, W. Bocksch, D.H. Koschyk et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol.104. – P. 387-392.
286. Schomig, K. Interleukin-8 is associated with circulating CD133 + progenitor cells in acute myocardial infarction / K. Schomig, G. Buch, B. Stehlich et al. // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol.27. - P. 1032-1037.
287. Schwartz, G.G. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: a randomized controlled trial / G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M.D. Ezekowitz et al. // *JAMA.* – 2001. – Vol.285, №13. - P. 1711-1718.
288. Scirica, B.M. Intensive statine therapy and the risk of hospitalization for heart failure in acute coronary syndrome in the PROVE IT – TIMI 22 study / B.M. Scirica, D.A. Morrow, C.P. Cannon et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol.47, №11. – P. 2326-2331.

289. Seljeflot, I. Improved fibrinolysis after 1-year treatment with HMG-CoA reductase inhibitors in patients with coronary heart disease / I. Seljeflot, S. Tonstad, I. Hjermann, H. Arnesen // *Thromb. Res.* – 2002. – Vol.105, №4. – P. 285-290.
290. Shepard, J. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial / J. Shepard, G.J. Blauw, M.B. Murphy et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol.360. – P. 1623-1630.
291. Shiroshita-Taceshita, A. Effect of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure / A. Shiroshita-Taceshita, B.J.Brandel, B. Burstain et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol.74, №1. – P. 75-84.
292. Shiroshita-Taceshita, A. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs / A. Shiroshita-Taceshita, G. Shram, J. Lavoie et al. // *Circulation.* - 2004. - Vol.110, №16. – P. 2313-2319.
293. Shoenfeld, Y. *Atherosclerosis and Autoimmunity 2001* / Y. Shoenfeld, D. Harats, G. Wick // Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford-Shannon-Singapore-Tokyo, 2001. – 370 p.
294. Sigurdsson, G. Simvastatin compared to fluvastatin in the reduction of serum lipids and apolipoproteins in patients with ischaemic heart disease and moderate hypercholesterolemia / G. Sigurdsson, S.O. Haraldsdottir, T.H. Melberg et al. // *Acta Cardiol.* – 1998. – Vol.53, №1. – P. 7–14.
295. Sola, S. Atorvastatin Improves Left Ventricular Systolic Function and Serum Markers of inflammation in Nonischemic Heart Failure / S. Sola, M.Q. Mir, S. Leracis et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006, Vol. 47, №2. – P. 332-337.

296. Sorensen, K.E. Atherosclerosis in the human brachial artery / K.E. Sorensen, I.B. Cristensen, D.S. Celermajer // JACC. - 1997. - Vol.29. - P. 318-322.
297. Sorrentino, S. Nonlipid-lowering effects of statins / S. Sorrentino, U. Landmesser // Cur. Treat. Opt. Cardiovasc. Med. – 2005. – Vol.7. – P. 459-466.
298. Southworth, M.R. The use of HMG-CoA reductase inhibitors to prevent accelerated graft atherosclerosis in heart transplant patients / M.R.Southworth, V.F.Mauro // Ann. Pharmacother. – 1997. – Vol.31, №4. – P. 489-491.
299. Sparrow, C.H. Simvastatin is anti-inflammatory and anti-atherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering / C.H. Sparrow, C.A. Barton, M. Hernandez et al. // Atherosclerosis. – 2000. – Vol.151, №1. – P. 188.
300. Stalenhoef, A.F. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study / A.F. Stalenhoef, C.M. Ballantyne, C. Sarti et al. // Eur. Heart J. - 2005. - Vol.26, №24. - P. 2664-2672.
301. Strazzullo, P. Blood pressure reduction with statins: a metaanalysis of randomized controlled trails / P. Strazzullo, S.M. Cerry, A. Barbato et al. // J. Hypertens. – 2006. - Vol.24, №4. – S. 151.
302. Strippoli, G.F.M. Effects of statins in pathions with chronic kidney disease: meta-analysis and mata-regression of randomized controlled trails / G.F.M. Strippoli, S.D. Navaneethan, D.W. Johnson et al. // BMJ. - 2008. - Vol.336. – P. 645-651.
303. Stumpf, C. Atorvastatin enhances interleukin-10 levels and improves cardiac function in ruts after acute myocardial infarction / C. Stumpf, S.

- Petzi, K. Seyhold et al. // *Clin. Sci. (Lond.)*. - 2009. - Vol.176, №1. - P. 45-52.
304. Stumpf, C. Interleukin-10 improves left ventricular function in rats with heart failure subsequent to myocardial infarction / C. Stumpf, K. Seyhold, S. Petzi et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. - Vol.10, №8. - P. 733-739.
305. Suresh, M.V. Role of the property of C-reactive protein to activate the classical pathway of complement in protecting mice from pneumococcal infection / M.V. Suresh, S.K. Singh, D.A. Ferguson Jr., A. Agrawal // *J. Immunol.* - 2006. – Vol.176, №7. – P. 4369–4374.
306. Szczeklik, A. Inhibition of trombin generation by simvastatin and back off additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia / A. Szczeklik, J. Musial, A. Undos et al. // *Am. Coll. Card.* – 1999. – Vol.33. – P. 1286-1293.
307. Taneva, E. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal / E. Taneva, K. Borucki, L. Wiens // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol.97, №7. – P. 1002-1007.
308. Tannous, M. Atorvastatin increases ecNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects / M. Tannous, R. Cheung, A. Vignini et al. // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol.82, №5. – P. 1390-1396.
309. Tavazzi, L. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects on n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure / L.Tavazzi, G.Tognoni, M.F.Franzosi et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol.6, №5. – P. 635-641.
310. Teasta, M. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension / M. Teasta, M. Yeh, P. Lee et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol.28. – P. 964-971.

311. Teragava, H. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries / H. Teragava, K. Ueda, K. Matsuda et al. // *Clin. Cardiol.* – 2005. – Vol.28, №10. – P. 460-466.
312. Teragava, H. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina / H. Teragava, M. Kato, T. Yamagata et al. // *Chest.* – 2000. – Vol.118. – P. 1690-1695.
313. Teupser, D. HMG-CoA reductase inhibitors reduce adhesion of human monocytes to endothelial cells / D. Teupser, M. Bruegel, O. Stein et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 289, №4. – P. 838–844.
314. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions (PEPI) Trial // *JAMA.* – 1995. – Vol.273. – P. 199-208.
315. Thomas, H. A cholesterol paradox in congestive heart failure survival / H. Thomas, J.B. Muhlestein, J.F. Carlquist et al. // *Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol.45, (Suppl. A). – P. 851-855.
316. Thompson, P.D. The effects of hydroxy-methyl-glutaryl co-enzyme A reductase inhibitors on platelet thrombus formation / P.D. Thompson, N.M. Moyna, C.M. White et al. // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol.161, №2. – P. 301-306.
317. Torre-Amione, G. Proinflammatory cytokines levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD / G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol.27. – P. 1201-1206.
318. Tousoulis, D. Effects of atorvastatin on reactive hyperemia and inflammatory process in patient with congestive heart failure / D. Tousoulis,

- C. Antoniadis, E. Bosinakou et al. // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol.178, №2. – P. 359-363.
319. Tousoulis, D. Effects of atorvastatin on reactive hyperaemia and the thrombosis-fibrinolysis system in patients with heart failure / D. Tousoulis, C. Antoniades, E. Bosinakou et al. // *Heart*. - 2005. - Vol.91. - P. 27-31.
320. Treasure, C.B. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease / C.B. Treasure, J.L. Klein, W.S. Weintraub // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 332. – P. 481-487.
321. Tresch, D.D. Heart failure with normal systolic function: a common disorder in older people / D.D. Tresch, M.F. McGough // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 1995. – Vol.43. – P. 1035-1042.
322. Triggle, C.R. The endothelium in health and disease – a target for therapeutic intervention / C.R. Triggle, M. Hollenberg, T.J. Anderson et al. // *J. Smooth Muscle Res.* – 2003. – Vol.39, №6. – P. 249-267.
323. Tsuda, Y. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia / Y. Tsuda, K. Satoh, M. Kitadai et al. // *Atherosclerosis*. – 1996. – Vol.122. – P. 225-233.
324. Undas, A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation / A.Undas, K.E.Brummel, J.Musial, K.G.Mann, A.Szczeklik // *Circulation*. - 2001. - Vol.103, №18. – P. 2248-2253.
325. Uretsky, B.F. Acute Coronary Findings at Autopsy in Heart Failure Patients With Sudden Death. Results From the Assessment of Treatment With Lisinopril and Survival (ATLAS) Trial / B.F. Uretsky, K. Thygesen, P.W. Armstrong et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol.102. – P. 611-616.

326. Valgimigli, M. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Receptor 1 Is a Major Predictor of Mortality and New-Onset Heart Failure in Patients With Acute Myocardial Infarction / M. Valgimigli, C. Ceconi, P. Malagutti et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol.111. – P. 863-870.
327. Van Nieuw Amerongen, G.P. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function / G.P. Van Nieuw Amerongen, M.A. Vermeer, P. Negre-Aminou et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol.101, №24. – P.2803-2809.
328. Vane, J.R. Regulatory function of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Anngerd, R.M. Batting // *New England Journal of Medicine*. – 1990. – Vol. 323. – P. 27-36.
329. Vanhoute, P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P.M.Vanhoute, J.V. Mombouli // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1996. – Vol. 39. – P. 229-238.
330. Vasan, R.S. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population – based cohort / R.S. Vasan, M.G. Larson, E.J. Benjamin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. - Vol.33. – P. 1948–1955.
331. Vaughan, D.E. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction / D.E.Vaughan, J-L. Rouleau, P.M. Ridker et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol.96. – P. 442-447.
332. Velavan, P. The cholesterol paradox in heart failure / P. Velavan, P. Huan Loh, A. Clark, J.G. Cleland // *Congest. Heart Fail.* – 2007. – Vol.13, №6. – P. 336-341.
333. Vermes, I. Flow cytometry of apoptotic cell death / I. Vermes, C. Haanen, C. Reutelingsperger // *J. Immunol. Methods*. – 2000. – Vol.243. – P. 167-190.

334. Vermes, I. Flow cytometry of apoptic cell death / I. Vermes, C. Haanen, C.Reutelingspreger // J. Immunol.Methods. - 2000. - Vol.243, №1-2. - P. 167-190.
335. von Birgelen, C. Volumetric intracoronary ultrasound: a new maximum confidence approach for the quantitative assessment of progression – regression of atherosclerosis? / C. von Birgelen, C.J. Clager, C. Di Mario et al. // Atherosclerosis. – 1995. – Vol.118, (Suppl.). – P. 103-113.
336. von Nieuw Amerongen, C.P. Simvastatin Improves Disturbed Endothelial Barrier Function / C.P. von Nieuw Amerongen, M.A. Vermeer, P. Negre-Aminou et al. // Circulation. – 2000. – Vol.102. – P. 2803-2809.
337. Wada, H. Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin / H. Wada, Y. Mori, T. Kaneko et al. // Clin. Ther. - 1992. - Vol.14. - P. 829-834.
338. Walter, D.H. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation / D.H. Walter, S. Fichtlscherer, M. Sellwing et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol.37, №3. - P. 839-846.
339. Walter, D.H. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells / D.H. Walter, K. Ritting, F.H. Bahlmann et al. // Circulation. – 2002. – Vol.105. – P. 3017-3024.
340. Wang, M. Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Signaling Resistance in the Female Myocardium During Ischemia / M. Wang, B.M. Tsai, P.R. Crisostomo, D.R. Meldrum // Circulation. – 2006. – Vol.114, №1. – P. 282-289.
341. Wang, Ph.S. HMG-CoA reductase inhibitor and the risk of hip fractures in elderly patients / Ph.S. Wang, D.H. Solomon, H. Mogun, J. Avorn // JAMA. – 2000. – Vol. 283, №24. – P. 3211-3216.



342. Wardle, J. Randomised placebo controlled trial of effect on mood of lowering cholesterol concentration / J.Wardle, J. Armitage, R. Collins et al. // *Brit. Med. J.* – 1996. – Vol.313, №7049. – P. 75–78.
343. Wassmann, S. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function / S. Wassmann, A. Faul, B. Hennen et al. // *Circ. Res.* – 2003. – Vol.31. – P. 98-103.
344. Waters, D. Effect of monotherapy with and HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial / D. Waters, L. Higginson, P. Gladstone et al. // *Circulation.* – 1994. – Vol.89. – P. 959-968.
345. Weber, C. 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 / C. Weber, W. Erl, K.S. Weber, P.C. Weber // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30, №5. – P. 1212–1217.
346. Weis, M. Statins have biphasic effects on angiogenesis / M. Weis, C. Heeschen, A.J. Glassford et al. // *Circulation.* - 2002. - Vol.105, №6. - P. 739-745.
347. Weissberg, P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease - from lipids to vascular biology / P. Weissberg // *Atherosclerosis.* – 1999. – Vol.147 (Suppl. 1). – P. 3-10.
348. Wenger, N.K. Cardiovascular Disease / N.K. Wenger, C.K. Cassei, D.E. Reisenberg // *Geriatric medicine.* - 2<sup>nd</sup> ed. – New York; Berlin: Springer Verlag., 2000. – P. 152-163.
349. Wenke, K. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. A four-year randomised trail / K. Wenke, B. Meiser, J. Thiery et al. // *Circulation.* – 1997. – Vol.96. – P. 1398-1402.

350. Wierzbicki, A.S. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen / A.S. Wierzbicki, P.J. Lumb, Y.K. Semra, M.A. Crook // *Lancet*. – 1998. – Vol.351. - P. 569-570.
351. Wilkins, M. The natriuretic-peptide family / M. Wilkins, J. Redondo, L. Broun // *Lancet*. – 1997. – Vol.349. – P. 1307-1310.
352. Yang, E.Y. Clinical Implications of JUPITER in a United States Population: Insights From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / E.Y. Yang, V. Nambi, Z. Tang et al. // *Circulation*. – 2009. - Vol.120, №5. - P. 414-415.
353. Yoshida, M. HMG-CoA reductase inhibitor modulates monocyte-endothelial cell integration under physiological flow condition in vitro: involvement of GTP-ase dependent mechanism / M. Yoshida, T. Sawada, H. Ishii // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol*. – 2001. – Vol.21, №7. – P. 1165-1171.
354. Zile, M.R. Treating Diastolic Heart Failure With Statins: "Phat" Chance for Pleiotropic Benefits / M.R. Zile // *Circulation* – 2005. – Vol.112, №3. – P. 300–303.