

Assessment of Adding Fenofibrate to Simvastatin on Exercise Test Findings in Patients with Dyslipidemia and Coronary Artery Disease

Karbasi Afshar R^{1,2}; Shahmari A¹; Lotfian I³; Saburi A^{4,5*}

¹Atherosclerosis Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Department of Cardiovascular Diseases, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Health Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵Atherosclerosis and Coronary Artery Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

* Corresponding Author: Tel/ Fax: +982188600067 E-mail: aminsaburi@yahoo.com

Received: 11 Jul 2012 Accepted: 31 May 2013

ABSTRACT

Introduction: Cardiac events due to coronary artery disease (CAD) are the most common cause of death in all over the world. Myocardial ischemia and its consequent heart failure are considered as common problems and complications of CAD. The purpose of this study was to assess the anti-ischemic effects of fibrates in patients with CAD.

Methods: This clinical-trial study was conducted on patients with dyslipidemia and CAD referred to the Baqiyatallah university hospital, Tehran, during 2008-2010. A total of 124 patients randomly divided into two groups: the first group (64 patients) received simvastatin (20-60 mg/day)+fenofibrate (200 mg/day) with lipid-limited diet and exercise and the second group (60 patients) received simvastatin (20-60 mg/day) with diet and exercise for one year and the patients were evaluated at the end of this period.

Results: The mean age was 54.3 ± 6.5 years and 53.2% of patients were male. Metabolic equation index was changed from 4.32 ± 0.5 to 5.68 ± 0.5 at the first group ($P < 0.001$) and 4.43 ± 0.9 to 4.41 ± 1.1 at the other one ($P = 0.121$) and also time of exercise was changed from 5.21 ± 1.81 to 6.01 ± 1.8 ($P < 0.001$) and 5.43 ± 1.26 to 5.23 ± 1.2 ($P = 0.089$) respectively. No serious adverse effects were seen.

Conclusion: Lipid-lowering therapy with simvastatin and fenofibrate reduces myocardial ischemia. Therefore it's recommended to add fenofibrate to statins in the treatment of dyslipidemia in patients with high risk of cardiovascular accidents as complementary treatment.

Key words: CAD; Dyslipidemia; Exercise Test; Simvastatin; Fenofibrate

بررسی اثر افزودن فنوفیبرات به سیمواستاتین در نتیجه تست ورزش بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر و اختلالات چربی خون

رضا کرباسی افشار^۱؛ آیت شهماری^۱؛ ایمان لطفیان^۳؛ امین صبور^۴*

^۱مرکز تحقیقات آنزواسکلروز، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران ^۲گروه بیماریهای قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران ^۳مرکز تحقیقات بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران ^۴مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران ^۵مرکز تحقیقات آنزواسکلروز و عروق کرونر، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

* نویسنده مسئول: تلفن/فاکس: ۰۲۱-۸۸۳۰۰۳۹۹ پست الکترونیک: aminsaburi@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: حوادث قلبی ناشی از بیماری عروق کرونر (CAD; Coronary Artery Disease) شایعترین علت مرگ و میر در دنیا می باشد. ایسکمی میوکارد و نارسایی قلبی ثانویه آن از مشکلات و عوارض شایع ضایعات عروق کرونر است. هدف از این مطالعه ارزیابی اثر آنتی ایسکمیک فیبراتها در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر می باشد.

روش کار: یک مطالعه کارآزمایی-بالینی بر روی بیماران مبتلا به اختلال پروفایل چربی و CAD مراجعه کننده به بیمارستان بقیه الله تهران طی سالهای ۸۹-۱۳۸۷ انجام شد. ۱۲۴ بیمار به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که گروه اول (۶۴ نفر) سیمواستاتین (۲۰-۶۰ mg/day) + فنوفیبرات (۲۰۰ mg/day) همراه رژیم غذایی و فعالیت ورزشی دریافت و گروه دوم (۶۰ نفر) سیمواستاتین (۲۰-۶۰ mg/day) همراه رژیم فوق به مدت یک سال دریافت کردند و بیماران مجدداً ارزیابی شدند.

یافته ها: میانگین سنی بیماران ۵۴/۳±۵/۵ سال و ۵۳/۲٪ از بیماران مذکر بودند. اندکس metabolic equivalent در گروه اول از ۴/۳±۰/۵ به ۵/۶±۰/۵ و در گروه دوم از ۴/۳±۰/۹ به ۴/۱±۱/۱ تغییر یافت (بترتیب P=0.001 و P=0.121) و زمان ورزش از ۵/۲۱±۱/۸۱ به ۶/۰۱±۱/۸ دقیقه در گروه اول (P<0.001) و در گروه دوم ۵/۴۳±۱/۲۶ به ۵/۲۳±۱/۲ تغییر یافت (P=0.089). در هیچیک از بیماران عوارض جدی دارو مشاهده نشد.

نتیجه گیری: درمان کاهنده چربی با سیمواستاتین و فنوفیبرات کارکرد ایسکمی میوکارد را کاهش می دهد لذا توصیه میگردد در درمان اختلالات پروفایل چربی خون در بیماران با ریسک بالای حوادث قلبی عروقی مانند بیماریهای عروق کرونر علاوه بر استاتین از فیبراتها نیز به عنوان درمان مکمل استفاده شود.

کلمات کلیدی: بیماری عروق کرونر؛ دیس لیپیدمی؛ تست ورزش؛ سیمواستاتین؛ فنوفیبرات

دریافت: ۹۱/۴/۲۱ پذیرش: ۹۲/۳/۱۰

مقدمه

امروزه بیماری عروق کرونر (Coronary Artery Disease: CAD) علت اصلی مرگ و میر و ناتوانی در بسیاری از کشورها بخصوص کشورهای توسعه یافته است. ایسکمی میوکارد و نارسایی قلبی ثانویه آن از مشکلات و عوارض شایع ضایعات عروق کرونر است [۱]. میزان چربی خون ازجمله فاکتورهای مرتبط با ساختمان و عملکرد میوکارد بطن چپ است که روی حوادث ایسکمیک قلبی ثانویه به ضایعات

عروق کرونری موثر می باشد [۲-۴]. از طرف دیگر داروهای کاهنده چربی خون بخصوص داروهای کاهنده کلسترول مانند استاتین ها علاوه بر استفاده جهت درمان هایپرکلسترولمی باعث بهبود پیش آگهی بیماران مبتلا به بیماری ایسکمی قلبی (حاد و مزمن) نیز می شود [۵]. فیبرات ها جزء داروهای کاهنده چربی خون هستند که به طور شایع در درمان هایپرلیپیدمی، هایپرکلسترولمی و دیس لیپیدمی مخلوط استفاده می شوند. فیبرات ها و از جمله

فنوفیبرات از پیشرفت بیماری قلبی ناشی از فشار خون، فیبروز، التهاب، اختلال عملکرد و آسیب ایسکمیک میوکارد ناشی از isoproterenol جلوگیری می کند [۶]. مشخص شده که کاهش چربی خون می تواند وضعیت کلینیکی و پیش آگهی CAD را اصلاح کند. از طرف دیگر بکار بردن داروهای ضد چربی می تواند فرکانس سندرم های حاد کرونری (ACS) (مرگبار و غیر مرگبار)، MI و آنژین صدری ناپایدار را کاهش دهد [۷]. به هر حال اثرات فیبرات ها در همراهی با سایر داروهای کاهنده پروفایل چربی روی ساختار میوکارد در بیماران با CAD و دیس لیپیدمی به طور واضح مشخص نیست. هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات احتمالی فنوفیبرات در همراهی با سیمواستاتین بر روی ایسکمی میوکارد می باشد.

روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی (IRCT:2012122111865M1) در درمانگاه قلب و عروق بیمارستان بقیه الله (عج) تهران طی سالهای ۱۳۸۷-۱۳۸۹ انجام شد. با در نظر گرفتن $\alpha=0.05$ و $\beta=0.2$ و p ضریب همبستگی (۰/۵۰)، تفاوت میانگین مورد انتظار در دو گروه (۰/۶) و با توجه به فرمول
$$n=2\sigma^2(1-p)(z_{1-\alpha/2}+z_{1-\beta})^2/(\mu_1-\mu_2)^2$$
 حجم نمونه معادل ۶۰ برای هر گروه تخمین زده شد. جمعا ۱۲۴ بیمار با CAD و دیس لیپیدمی در هر یک از اجزاء پروفایل چربی خون وارد مطالعه شدند. پس از ۶ هفته درمان هیپرلیپیدمی بر اساس National cholesterol education program (NCEP) از انجمن قلب آمریکا بیماران مجددا مورد بررسی قرار گرفتند [۸]. معیارهای ورود این مطالعه شامل بیماران دارای CAD پایدار اثبات شده با ETT^۱ مثبت، $TC \geq 200$ mg/dl، $TG \geq 250$ mg/dl، $LDL \geq 100$ mg/dl و ترانس آمینازهای کبدی نرمال

بوده است. همچنین بیماران مبتلا به MI در ۶ ماه اخیر، نارسایی قلب مزمن (NYHA FC II و بالاتر)، بیماران درجه ای شدید، $SBP > 170$ mmHg، $DBP > 100$ mmHg، آریتمی (AF)، AV block II و بیشتر)، دیابت وابسته به انسولین، بیماری های کبدی - کلیوی و سرطانی از مطالعه خارج شدند.

۱۲۴ بیمار واجد شرایط بصورت تصادفی در دو گروه تقسیم شدند که بیماران در گروه اول با قرص سیمواستاتین 20 mg/day بعلاوه قرص فنوفیبرات 200 mg/day همراه رژیم غذایی کم چربی و برنامه ورزشی و گروه دوم قرص سیمواستاتین 20 mg/day بعلاوه رژیم غذایی کم چربی و برنامه ورزشی برای ۱۲ ماه تحت درمان قرار گرفتند. شروع دوز سیمواستاتین 20 mg/day بود اما با توجه به این مطلب که هدف اول از این مطالعه کمک به بیماران در جهت بهبود پروفایل چربی خون و پس از آن بررسی همخوانی این تغییرات با تغییرات سایر یافته های پاراکلینیک بوده است لذا اگر LDL هدف زیر ۱۰۰ در عرض ۶ هفته به دست نمی آمد، دوز سیمواستاتین به 40 mg/day و پس از ۶ هفته در صورت عدم پاسخ به 60 mg/kg بر اساس توصیه های ATP III افزایش داده می شد [۹]. پروفایل چربی و ترانس آمینازهای کبدی در دوره های ۱/۵ ماه، سه ماه، و ۱۲ ماه چک می شد. در هر یک از نوبت های ویزیت که نتایج آزمایشات کبدی غیر طبیعی گزارش می شد و یا یافته ای مبنی بر اختلال عضلانی و گوارشی جدی یافت می شد بیماران از مطالعه خارج می شدند.

در حین مطالعه همه بیماران رژیم استاندارد ضد پلاکت آسپرین 80mg/day، بتابلاکر، نیترات، بلوک کننده کانال کلسیمی را دریافت می کردند. درمان قلبی عروقی ضمن مطالعه تغییر داده نشد. بررسی های انجام شده در پایه و در پایان مطالعه (پس از ۱۲ ماه) شامل چک کامل طیف چربی (LDL، TG، HDL، cholesterol)، ترانس آمینازهای کبدی، ECG و

¹ Exercise Tolerance Test (ETT)

ETT توسط یک متخصص واحد بوده است. افزایش یک^۱ METS به نسبت حداکثر میزان فعالیت مثبت در نظر گرفته شد. این مطالعه پس از تایید در کمیته علمی و اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) اجراء گردید. علاوه بر این هزینه های مازاد بر روند درمانی بیماران از محل اعتبارات طرح های تحقیقاتی دانشگاه تامین شد. هر یک از بیماران جهت شرکت در طرح مختار بوده و در صورت درخواست در هر یک از مراحل طرح توانایی خروج از مطالعه را داشته اند. پس از جمع آوری داده ها که به صورت محرمانه انجام شد همه آنالیز های آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نگارش ۱۷ با استفاده از تست ها آماری تی استیودنت جفتی و مستقل و آنالیز واریانس ها انجام شد که $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

یافته ها

در مجموع ۱۲۴ بیمار (با بازه سنی ۴۲-۶۵ سال، میانگین و انحراف معیار $54/3 \pm 6/5$) وارد مطالعه شدند که میانگین سنی در گروه اول (تحت درمان با ترکیب سیمواستاتین و فنوفیبرات) $52/8 \pm 4/7$ سال با نسبت جنس مذکر $53/1$ و میانگین سنی در گروه

دوم (سیمواستاتین به تنهایی) برابر با $53/1 \pm 7/3$ سال با نسبت جنس مذکر $53/3$ بوده است. اختلاف آماری معنی داری در مشخصات دموگرافیک پایه بین گروه ها بر اساس جدول ۱ وجود نداشت.

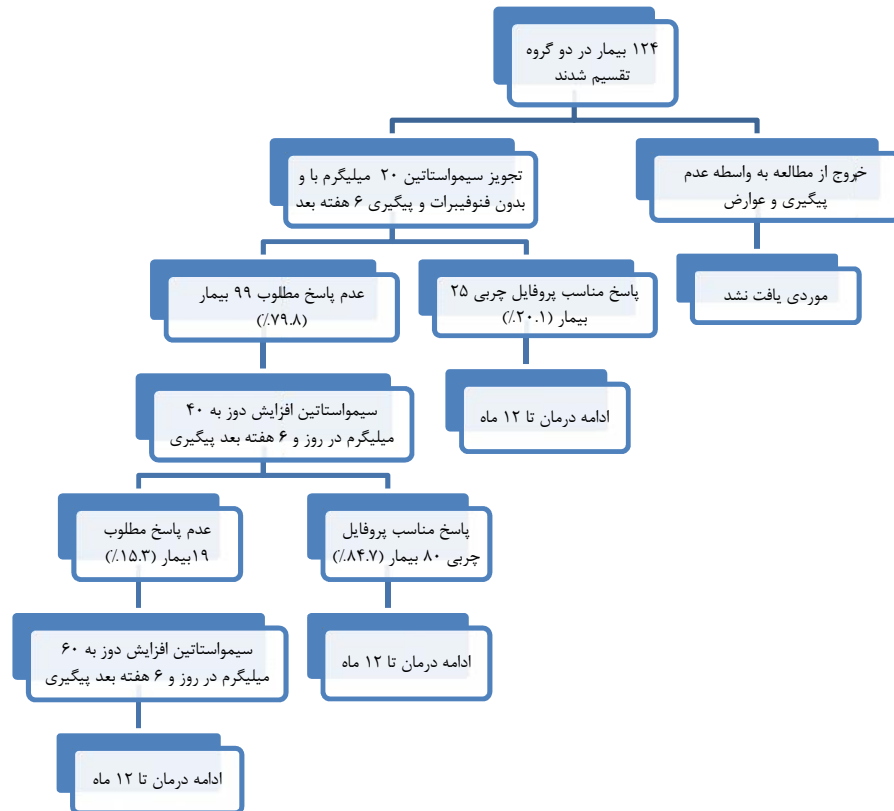
در آخر دوره ۶ هفته ای درمان، در گروه اول و دوم فقط در ۲۵ نفر ($56/8$ ٪) بیماران مقادیر مورد انتظار چربی بدست آمد که آنان سیمواستاتین 20mg/day را ادامه دادند. ولی در سایر بیماران دوز سیمواستاتین به 40mg/day افزایش داده شد. در ۱۹ بیمار ($43/2$ ٪) چون LDL به زیر 100mg/dl پس از ۶ هفته نرسیده بود آنالیز آزمایشگاهی مجدداً تکرار شد (شکل ۱). پروتکل درمانی ۱۲ ماهه در گروه اول و دوم بترتیب Total cholesterol را $25/3$ و $12/93$ ٪ LDL را $38/97$ ٪ و $33/91$ ٪؛ HDL $23/41$ ٪ و $3/80$ ٪ و تری گلیسرید را $44/93$ و $3/09$ ٪ تغییر داده است که این تغییرات در مورد کلسترول تام و LDL گروه اول با $P.\text{value}=0.01$ ، تری گلیسرید و HDL را نیز در این گروه با $P.\text{value}<0.001$ از لحاظ آماری معنی دار است. این در حالی است که تغییرات در هیچ کدام از موارد پروفایل چربی در گروه دوم به جز LDL ($P=0.024$) معنی دار نبوده است ($P>0.05$) (جدول ۲).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و کلینیکی بیماران به تفکیک دو گروه

مشخصه	گروه ۱ (N=64)		گروه ۲ (N=60)	
	اولیه	۱۲ ماه	اولیه	۱۲ ماه
متوسط سن (سال) *	$52/8 \pm 4/7$	-	$53/1 \pm 7/3$	-
مرد	$53/1$ ٪	-	$53/3$ ٪	-
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه) *	$134/1 \pm 10/1$	$133/8 \pm 9/3$	$131/4 \pm 10$	$131/9 \pm 8/5$
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه) *	$84/4 \pm 4/3$	$84/3 \pm 3/1$	$83/9 \pm 4/2$	$84/2 \pm 5/1$
سیگاری ها	$18/1$ ٪	$18/1$ ٪	$17/9$ ٪	$17/9$ ٪
BMI (کیلوگرم/متر ^۲) *	28 ± 2	28 ± 3	27 ± 2	27 ± 4
دیابت نوع ۲	$13/6$ ٪	$13/6$ ٪	$12/8$ ٪	$12/8$ ٪
سابقه MI	$18/2$ ٪	$18/2$ ٪	$10/3$ ٪	$10/3$ ٪
مصرف بنا بلاکر	$52/3$ ٪	$52/3$ ٪	$53/8$ ٪	$53/8$ ٪
مصرف بلوکر کانال کلسیمی	$29/5$ ٪	$29/5$ ٪	$30/8$ ٪	$30/8$ ٪
مصرف نیترات	$15/9$ ٪	$15/9$ ٪	$15/4$ ٪	$15/4$ ٪
مصرف مهار کننده ACE	$31/8$ ٪	$31/8$ ٪	$30/8$ ٪	$30/8$ ٪

* اعداد بر اساس Mean + SD بیان شده اند.

¹ Metabolic Equivalents



شکل ۱. روند پیگیری و درمان بیماران

جدول ۲. یافته های آزمایشگاهی خون پایه و پس از ۱۲ ماه درمان

مشخصه	گروه ۱ (N=64)		گروه ۲ (N=60)	
	اولیه	۱۲ ماه بعد	اولیه	۱۲ ماه بعد
کلسترول (میلی گرم/دسی لیتر)	۲۳۰/۱±۴۱/۳	*۱۷۲/۵±۴۷/۹	۲۳۱/۹±۳۵/۵	۲۰۱/۹±۴۲/۵
تری گلیسیرید (میلی گرم/دسی لیتر)	۲۹۵/۱±۴۰/۲	*۱۶۲/۵±۴۴/۷	۲۹۰/۹±۳۱/۳	۲۸۱/۹±۴۱/۹
HDL (میلی گرم/دسی لیتر)	۳۸/۹±۷/۳	*۴۸/۰۱±۸/۱	۳۹/۴±۸/۱	۴۰/۹±۹/۳
LDL (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۴۷/۸±۳۳/۶	*۹۰/۲±۳۶/۳	۱۵۰/۱±۳۷/۸	۹۹/۲±۳۳/۶
AST (واحد/لیتر)	۲۴/۸±۵/۳	*۲۶/۲±۴/۶	۲۳/۵±۵/۲	۲۴/۱±۴/۱
ALT (واحد/لیتر)	۲۶±۴/۶	۲۶/۹±۳/۱	۲۵/۷±۳/۲	۲۶/۲±۴/۱

اعداد بر اساس Mean + SD هستند.

HDL; High-density lipoprotein, LDL; Low-density lipoprotein, AST; aspartate transaminase, ALT; alanine transaminase.

*p<0.01 **p<0.001 در مقایسه با گروه ۱

ورزش از ۵/۲۱±۱/۸۱ به ۵/۰۱±۱/۸ دقیقه در گروه اول ($P<0.001$) و در گروه دوم ۵/۴۳±۱/۲۶ به ۵/۲۳±۱/۲ تغییر یافت ($P=0.089$).

بحث

بر اساس این مطالعه کاهش ایسکمی میوکارد، با توجه به تغییرات در تست ورزش، علاوه بر بهبود پروفایل

انتر آنتی ایسکمیک با تست ورزش (ETT) بررسی شد که پس از ۱۲ ماه کاهش با اهمیت آماری در گروه استاتین + فنوفیبرات بدست آمد. مقادیر اندکس (metabolic equivalent) در گروه اول از ۴/۳۲±۰/۵ به ۵/۶۸±۰/۵ و در گروه دوم از ۴/۴۳±۰/۹ به ۴/۴۱±۱/۱ تغییر یافت (در گروه اول $P<0.001$ و در گروه دوم $P=0.121$) و زمان

های چربی، در بیماران که سیمواستاتین به علاوه فنوفیبرات دریافت کردند مشاهده می شود [۱۰]. در مقایسه با استاتین ها، تاثیر فیبرات ها در افزایش HDL و کاهش تری گلیسیرید است [۱۱]. سطوح افزایش یافته LDL و TG باعث اختلال فعالیت اندوتلیال شده و انقباض شریان های کرونری را سبب می شود [۱۲]. بنابراین کاهش همزمان LDL و TG و افزایش HDL فعالیت اندوتلیال را بهتر اصلاح کرده و از انقباض کرونری پیشگیری می کند [۱۳].

بر اساس مطالعات اخیر تنظیم التهاب های دیواره عروق و افزایش عروق سازی جدید از جمله تاثیرات فیبرات ها و استاتین ها هست [۱۴]. اثرات آنتی ایسکمی درمان دارویی ممکن است شامل تاثیر پیچیده بر پروسه پلاک سازی، عملکرد آندوتلیال، پایداری پلاک، عملکرد ضد التهابی، ضد انعقاد و آنتی آریتمی باشد. از جانب دیگر نقش ضد التهابی استاتین ها روز به روز بارزتر می شود برخلاف فیبرات ها که نقششان در کنترل التهاب مشخص نشده است و با توجه به این مطلب که روند ایسکمی قلبی نیز نوعی روند التهابی است، ارزش استاتین ها در عملکرد و بقاء بافت ایسکمیک قلبی روشن تر می شود [۱۵]. در مجموع با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد اثر آنتی ایسکمیک فنوفیبرات با افزایش زمان تست ورزش نشان داده می شود. مطالعات دیگری با

پروتکل های درمانی متفاوت از این دسته ی دارویی در این زمینه در جهت تشخیص اثر درمان ترکیبی ضد چربی روی موارد ذکر شده ی آزمایشگاهی و پاراکلینیکی و حتی پاتولوژیک مورد نیاز است. تفاوت های ژنتیکی بین افراد، تغییرات و عدم رعایت رژیم غذایی و ورزش پیشنهاد شده، تفاوت در میزان سیمواستاتین مصرفی (بدلیل اینکه هدف، کاهش LDL زیر صد بود) و نیز تفاوت در نوع و دوز دیگر داروهای مصرفی از جمله عواملی بود که میتوان به عنوان مخدوشگر محسوب نمود. نبود یافته های آنژیوگرافیک CAD و تغییرات آن برای اثبات قطعی ارتباط تغییرات آزمایشگاهی و عملکرد قلبی جزء محدودیت های این مطالعه بود که پیشنهاد می گردد در مطالعات آینده این بررسی نیز به عنوان یافته های تکمیلی مورد ارزیابی قرار گیرد.

نتیجه گیری

درمان کاهنده چربی با سیمواستاتین و فنوفیبرات کارکرد ایسکمی میوکارد را کاهش می دهد لذا توصیه میگردد در درمان اختلالات پروفایل چربی خون در بیماران با ریسک بالای حوادث قلبی عروقی مانند بیماریهای عروق کرونر علاوه بر استاتین از فیبراتها نیز به عنوان درمان مکمل استفاده شود.

References

- 1-Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, et al. Impact of early statin initiation on secondary prevention in Japanese patients with coronary artery disease. J Cardiol. 2011 Mar; 57(2), 172-180.
- 2- Campbell DJ, Somaratne JB, Jenkins AJ, Prior DL, Yii M, Kenny JF, et al. Impact of type 2 diabetes and the metabolic syndrome on myocardial structure and microvasculature of men with coronary artery disease. CardiovascDiabetol. 2011 Sep;10(1):80.
- 3- Moyers B, Farzaneh-Far R, Harris WS, Garg S, Na B, Whooley MA. Relation of whole blood n-3 fatty acid levels to exercise parameters in patients with stable coronary artery disease (from the heart and soul study). Am J Cardiol. 2011 Apr;107(8):1149-54.
- 4-Kerimkulova A, Noruzbaeva A, Lunegova O, Gotfrid I, Mirrakhimov A, Davydova N, et al. Influence of one-year treatment with lovastatin on myocardial remodeling and ischemia in patients with coronary artery disease. AnadoluKardiyolDerg. 2011 Feb;11(1):16-21.

- 5-Kadota S, Matsuda M, Izuhara M, Baba O, Moriwaki S, Shioji K, et al. Long-term effects of early statin therapy for patients with acute myocardial infarction treated with stent implantation. *J Cardiol*. 2008 Jun;51(3):171-178.
- 6-Balakumar P, Rohilla A, Mahadevan N. Pleiotropic actions of fenofibrate on the heart. *Pharmacol Res*. 2011 Jan;63(1):8-12.
- 7- Cheung BM, Launder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 May;57(5):640-51
- 8- Lieberman JA, Hammond FM, Barringer TA, Norton HJ, Goff DC Jr, Bockenek WL, et al. Comparison of coronary artery calcification scores and National Cholesterol Education program guidelines for coronary heart disease risk assessment and treatment paradigms in individuals with chronic traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2011 Mar;34(2):233-40.
- 9- Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May;285(19):2486-97.
- 10-Möhlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Roggenbuck U, Moebus S, Dragano N, et al. Association of exercise capacity and the heart rate profile during exercise stress testing with subclinical coronary atherosclerosis: data from the Heinz Nixdorf Recall study. *Clin Res Cardiol*. 2009 Oct;98(10):665-76.
- 11-Mital S, Liao JK. Statins and the myocardium. *Semin Vasc Med*. 2004 Nov;4(4):377-84.
- 12-Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation*. 1996 May;93(9):1647-50.
- 13-Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995 Feb;332(8):481-7.
- 14-Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Increased soluble Fas plasma levels in subjects at high cardiovascular risk: Atorvastatin on Inflammatory Markers (AIM) study, a substudy of ACTFAST. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Jan;27(1):168-74.
- 15-Polenova NV, Vaulin NA, Masenko VP, Iavelov IS, Gratsianskiĭ NA. Rosuvastatin and fenofibrate in patients with diabetes and low high density lipoprotein cholesterol: comparison of changes of lipid levels and some markers of inflammation. *Kardiologia*. 2009 Feb;49(2):9-14. (Full Text in Russian)