Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА

**На правах рукопису**

**Абдуєва Фатіма Магомедівна**

**УДК 616.13-004.6+616.133+616-08**

**Вплив низькодозової довготривалої терапії аторвастатином**

**на маркери каротидного атеросклерозу у хворих на ІХС**

14.01.11 – кардіологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

Яблучанський Микола Іванович

доктор медичних наук, професор

Харків – 2009

# ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| ЗМІСТПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**ВСТУП**РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ* 1. Сучасна концепція протиатеросклеротичної медикаментозної терапії ішемічної хвороби серця
	2. Маркери каротидного атеросклерозу і їх значення для ІХС
	3. Прихильність та її значення для терапії статинами хворих ІХС

РОЗДІЛ 2 ОБ’ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ Об’єкт дослідження* + 1. Пацієнти з ІХС та їх клінічна характеристика

2.1.2. Аутопсійний матеріал та його характеристика * 1. Методи дослідження
		1. Методи об`єктивного дослідження пацієнтів
		2. Методи морфометричного та морфологічного дослідження аутопсійного матеріалу

2.3. Методи статистичного аналізу **РОЗДІЛ 3****МОРФОЛОГО-МОРФОМЕТРИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ СОННИХ ТА КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ ТА ЇХ ПОРІВНЯННЯ ЗА ДАНИМИ ДОСЛІДЖЕННЯ АУТОПСІЙНОГО МАТЕРІАЛУ**3.1. Характеристика і порівняння морфолого–морфометричних показників інтими в бляшкових та безбляшкових ділянках ЗСА та ЛКА 3.2. Характеристика і порівняння морфолого–морфометричних показників медії в бляшкових та безбляшкових ділянках ЗСА та ЛКА 3.3. Інші морфолого-морфометричні показники ЗСА та ЛКА та загальні аспекти дослідженн**РОЗДІЛ 4****МАРКЕРИ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІХС З ПОМІРНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ ТА ЇХ ЗВ’ЯЗОК З АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ****РОЗДІЛ 5****РЕЗУЛЬТАТИ ВПЛИВУ НИЗЬКОДОЗОВОЇ ДОВГОТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ АТОРВАСТАТИНОМ НА МАРКЕРИ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА ІХС** 5.1. Зміни маркерів каротидного атеросклерозу у хворих ІХС в групі високої прихильності до терапії аторвастатином 10 мг/добу 5.2. Зміни маркерів каротидного атеросклерозу у хворих ІХС в групі низької прихильності до терапії аторвастатином 10 мг/добу 5.3. Зміни маркерів каротидного атеросклерозу у хворих ІХС в неприхильній групі до терапії аторвастатином 10 мг/добу **РОЗДІЛ 6****АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ****ВИСНОВКИ****ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ****СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ** | Стор.**4**5121223323636363939394446474850515764647687100126128129 |

###### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| **АБ****АГ****АКШ****ВЕМ****ВООЗ****ВР****ВСА****ЕКГ** **ІХС****ЗСА****ЗХС****КА****КАГ****ЛКА****ППЗ****СА****СРП****ССЗ****ССС****ТГ****ТІМ****ФК****ФР****ХС ЛПВЩ****ХС ЛПДНЩ****ХС ЛПНЩ** | Атеросклеротичні бляшкиАртеріальна гіпертензіяАорто-коронарне шунтуванняВелоергометріяВсесвітня організація охорони здоров’я Відношення ризиківВнутрішня сонна артеріяЕлектрокардіографіяІшемічна хвороба серцяЗагальна сонна артеріяЗагальний холестеринКоронарна артеріяКоронароангіографіяЛіва коронарна артеріяСонна артеріяПозитивне прогностичне значенняС-реактивний протеїнСерцево–судинні захворювання Серцево-судинна смертністьТригліцеридиТовщина інтими–медіїФункціональний класФактори ризикуХолестерин ліпопротеїдів високої щільностіХолестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності Холестерин ліпопротеїдів низької щільності  |

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найбільш значущою неінфекційною медико-соціальною проблемою в усьому світі [1–4]. За даними офіційної статистики МОЗ України в 2006 році було зареєстровано близько 24 мільйонів хворих на ССЗ, що складає 63% дорослого населення. Найпоширенішими серед ССЗ є гіпертонічна хвороба **–** понад 11 млн. та ішемічна хвороба серця (ІХС) – понад 8 млн. осіб. Упродовж року реєструється близько 50 тисяч інфарктів міокарда та 110 тисяч інсультів [5–9]. ІХС посідає чільне місце у структурі смертності від ССЗ 66,6 %, сягаючи 42,2% у працездатному віці [10].

Ураховуючи дію багатьох чинників, задіяних у розвитку ІХС, терапевтичне втручання включає в себе модифікацію факторів ризику та призначення медикаментозних препаратів з патогенетичною дією. Оскільки головним етіологічним та патогенетичним чинником ІХС є атеросклероз коронарних судин, то ефективна медикаментозна терапія хворих базується на призначенні протиатеросклеротичних препаратів. Основу сучасної протиатеросклеротичної терапії становлять статини. Їх використання супроводжується зниженням смертності та кількості серцево-судинних ускладнень, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту [11–14].

Питання вибору дози статину є актуальним. Установлено, що відсутня пряма кореляція між дозами статинів та вираженістю їх дії. Основна частина ефекту забезпечується вживанням порівняно низьких доз. Наприклад, відомо, що доза 20 мг симвастатину забезпечує більш ніж 60% від максимального зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), яке спостерігається при прийомі 80 мг препарату [15].Однак останнім часом з’явиласьтенденція до підвищення стартових доз і впровадження «агресивної» високодозової терапії статинами, особливо аторвастатином, зважаючи на його панівне становище на ринку статинів у наш час [16-20]. На підставі результатів багатоцентрових рандомізованих досліджень терапії аторвастатином робляться висновки про переваги аторвастатину 80 мг/добу порівняно з аторвастатином у менших дозах та іншими статинами в будь-яких дозах. Проте високодозова терапія економічно ефективна лише в пацієнтів з гострим коронарним синдромом [21]. Доказами достатнього ефекту низькодозової терапії аторвастатином у пацієнтів з ІХС можна вважати висновки дослідження «Лікування до нових цілей», в якому проводилась порівняльна терапія хронічної ІХС аторвастатином у дозах 10 та 80 мг. Результати продемонстрували, що високодозова терапія не призводить до зменшення серцево-судинної смертності порівняно з низькими дозами і супроводжується такими несприятливими подіями, як збільшення смертності від несерцевих причин та частішим припиненням лікування через достовірно більшу кількість побічних ефектів [22].

Аторвастатин у дозі 10 мг ефективно знижує ХС ЛПНЩ та справляє значний достовірний вплив на покращення ендотеліальної функції в пацієнтів зі значним коронарним стенозом [23]. Клінічна ефективність аторвастатину 10 мг/добу при тривалому лікуванні доведена в пацієнтів після АКШ, які вживали препарат у післяопераційний період упрожовж 3 років спостережень [24]. Аторвастатин 10 мг/добу покращував показники ліпідного спектру та гемодинаміки у хворих у постінфарктному періоді як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапах. Але, незважаючи на призначення аторвастатину хворим навіть у мінімальній дозі, при розрахунку вартості лікування виявляється, що вона суттєво збільшується при включенні аторвастатину 10 мг/добу до складу базової антиангінальної терапії [25].

Іншим актуальним питанням є контроль ефективності терапії статинами взагалі й аторвастатином зокрема. Реєстрація «жорстких» кінцевих точок, таких як серцево-судинна смертність та частота інфаркту міокарда, вимагає достатньої тривалості спостереження за пацієнтом і не може бути використана в оцінці ефективності терапії при динамічному контролі за станом здоров`я пацієнта [26]. Тому особливо цікавим є вивчення впливу досліджуваної терапії на проміжні, або «сурогатні» кінцеві точки. Останні найчастіше представлені загальним холестерином (ЗХС), холестерином ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та С-реактивним протеїном (СРП). Вибір таких сурогатних кінцевих точок є виправданим, ураховуючи головну роль гіпер- та дисліпідемії в патогенезі ІХС і добре відому залежність між зниженням рівнів ХС ЛПНЩ і зниженням серцево-судинної смертності [27], а також патогенетичним значенням запалення судинної стінки для розвитку атеросклерозу [28-30]. Однак рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та СРП не можуть охарактеризувати вплив терапії безпосередньо на судинну стінку – головну ціль терапевтичних втручань. Тому показники ліпідного спектру однобічно відображають ефективність антиатеросклеротичної терапії статинами, а СРП взагалі є неспецифічним маркером.

Ураховуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що найдоцільнішим для спостереження за ефектами статинів на судинну стінку є використання таких сурогатних кінцевих точок, як товщина інтими-медії (ТІМ) та атеросклеротичні бляшки (АБ). Вивчення змін ТІМ та АБ при ІХС добре адаптовано на каротидних артеріях [31–35].

Усе вищенаведене послужило підґрунтям для вивчення впливу терапії аторвастатином 10 мг на добу на маркери каротидного атеросклерозу, які безпосередньо характеризують атеросклеротичне пошкодження судин і опосередковано ліпідний обмін у хворих на ІХС.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до теми науково–дослідної роботи факультету фундаментальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна „Дослідження нелінійних динамічних ефектів в автономній регуляції серцевої біомеханіки» Міністерства науки та освіти України, № держреєстрації 0103U004222, що входить в координаційний план пріоритетних напрямків наукових досліджень, затверджений Міністерством освіти і науки України. Автор є співвиконавцем зазначеної теми.

**Мета дослідження.** На підставі визначення взаємозв’язку між атеросклерозом коронарних та сонних артерій установити вплив довготривалої терапії аторвастатином 10 мг на добу на маркери каротидного атеросклерозу у хворих ІХС з помірною гіперхолестеринемією для розробки пропозицій щодо підвищення її ефективності.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити та співставити морфометричні характеристики атеросклеротичного пошкодження сонних і коронарних артерій (СА та КА, відповідно), як підґрунтя їх ультрасонографічних досліджень.
2. Оцінити ступінь атеросклеротичних змін КА в пацієнтів з помірною гіперхолестеринемією за даними коронароангіографії (КАГ) та встановити зв’язок між маркерами атеросклерозу СА та КА.
3. Дослідити прихильність хворих на ІХС до терапії статинами.
4. Установити вплив довготривалої низькодозової терапії аторвастатином 10 мг/добу на маркери каротидного атеросклерозу у хворих ІХС з помірною гіперхолестеринемією.

*Об’єкт дослідження:* ІХС та аутопсійний матеріал СА та КА.

*Предмет дослідження*: сурогатні кінцеві точки, в ролі котрих використані маркери каротидного атеросклерозу, такі як товщина інтими-медії та атеросклеротичні бляшки СА.

*Методи дослідження*:загальноклінічне спостереження, ультрасонографія СА, КАГ, електрокардіографія (ЕКГ), велоергометрія (ВЕМ), морфометрія й гістологічне дослідження біоптатів СА та КА, статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів:**

* Визначено існування корелятивного зв’язку між товщиною інтими ЗСА та товщиною інтими ЛКА в безбляшкових і бляшкових ділянках. Установлено, що збільшення як інтими, так і медії СА у хворих ІХС спричинене переважно інфільтрацією цих шарів ліпідами. Питомі частки інтими та медії в ТІМ та АБ СА свідчать, що макровидимий при ультрасонографії компонент ТІМ СА відображає переважно медію, а макровидимий на ультрасонографії компонент АБ – переважно локально потовщену інтиму.
* З’ясовано, що як збільшена ТІМ, так і АБ бляшки СА незалежно від розміру є надійними предикторами наявності та тяжкості атеросклерозу КА у хворих ІХС, але при цьому АБ мають більшу чутливість та специфічність.
* Установлено ступінь залежності змін маркерів каротидного атеросклерозу при ІХС від рівня прихильності пацієнтів до терапії аторвастатином 10 мг/добу.
* Доведено ефективність низькодозової терапії аторвастатином 10 мг/добу у прихильних хворих ІХС, що виявляється в регресі ТІМ СА та гальмуванні росту АБ СА.

 **Практичне значення отриманих результатів:**

1. У пацієнтів з ІХС, навіть при помірній гіперхолестеринемії, часто спостерігається високий ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій і тому як індикатор ефективності статинотерапії доцільно використовувати не лише показники ліпідного спектру, а також і інші сурогатні кінцеві точки, такі як ТІМ та АБ СА.
2. Отримані результати дозволяють рекомендувати терапію аторвастатином 10 мг/добу для довготривалого прийому хворим ІХС з помірною гіперхолестеринемією як ефективну та безпечну для впливу на зменшення ТІМ та сповільнення прогресування АБ СА.

 **Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджені та використовуються в державному лікувально-профілактичному закладі «Центральна клінічна лікарня «Укрзалізниці», районній поліклініці № 6  Московського району м. Харкова, а також як навчальний матеріал на кафедрі внутрішніх хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

 **Особистий внесок здобувача.** Усі етапи дисертаційної роботи, як то: підбір та клінічне обстеження пацієнтів, збір та аналіз аутопсійного матеріалу, аналіз результатів ультрасонографічних досліджень СА – виконані дисертантом особисто. Створення баз даних у програмі Excel for Windows, математичну та статистичну обробку, аналіз, узагальнення отриманих результатів, підготовку результатів до друку та їх публікацію автор проводила особисто. Здобувачем самостійно сформульовані висновки та рекомендації дослідження, написаний та оформлений текст дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені на науково-практичних конференціях «Від фундаментальних досліджень до клінічної практики» (м. Харків, 2006); XIV Російському конгресі «Людина і ліки» (м. Москва, 2007); конференції молодих учених (м. Чернівці, 2007); II Міжнародній пироговській науковій медичній конференції (м. Москва, 2007), а також на спільному засіданні Вченої Ради та кафедри внутрішніх хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (2008 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 7 журнальних статей, усі – в журналах, рекомендованих ВАК України, та 4 тези у матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації виконані на 146 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 22 таблицями, 22 малюнками і складаються зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, аналізу результатів власних спостережень у вигляді трьох розділів, обговорення результатів, висновків та переліку використаної літератури. Список використаної літератури нараховує 155 джерел, з яких кирилицею 36 та латиницею 119

**ВИСНОВКИ**

 У дисертації наведене теоретичне узагальнення й нове вирішення наукової задачі кардіології – визначення впливу довготривалої низькодозової терапії аторвастатином 10 мг на добу на сурогатні кінцеві точки, представлені маркерами каротидного атеросклерозу, у хворих ІХС із помірною гіперхолестеринемією для розробки пропозицій щодо підвищення її ефективності .

1. Існує позитивний сильний корелятивний зв’язок між товщиною інтими ЗСА та товщиною інтими ЛКА в безбляшкових ділянках (r=0.72, р=0.05), а також позитивний помітний корелятивний зв’язок між товщиною інтими ЗСА та товщиною інтими ЛКА в бляшкових ділянках (r=0.67, р=0.001). Корелятивний зв’язок між товщиною медії ЗСА та товщиною медії ЛКА, а також зв’язок між ТІМ ЗСА та ТІМ ЛКА – слабкий та недостовірний (р>0.05). Збільшення як інтими, так і медії СА у хворих ІХС із помірною гіперхолестеринемією спричинене переважно інфільтрацією цих шарів ліпідами.
2. Збільшені ТІМ ЗСА та ТІМ ВСА **≥**0,9 мм з високою чутливістю (88% та 74% відповідно) і високим позитивним предикторним значенням (75% та 71% відповідно) прогнозують наявність високого ступеня атеросклеротичного ураження КА у хворих ІХС (стеноз ≥ 70% однієї чи більше судин) (р>0.05). Наявність АБ СА в пацієнтів з ІХС – кращий маркер коронарного атеросклерозу за ТІМ СА, оскільки його чутливість перебуває на рівні 100% при локалізації АБ у ЗСА та на рівні 92% при локалізації в ВСА (р<0.05), позитивне предикторне значення при цьому дорівнює 75% та 80% відповідно (p<0.05).
3. Висока прихильність хворих ІХС до терапії аторвастатином 10 мг/добу веде до достовірного регресу ТІМ у ЗСА та ВСА. Діапазон зменшення ТІМ ЗСА – від 0,05 мм (5,26%) до 0,13 мм (12,74%) (р<0.05), а ТІМ ВСА – від 0,09 мм (9,0%) до 0,11 мм (10,8%). Ріст АБ у групі високої прихильності не припиняється, але сповільнюється порівняно з низькоприхильніми та неприхильними пацієнтами. Мінімальний та максимальний прирости загальної площі АБ за 2 роки становлять 0,24 мм2 (5,1%) та 0,49 мм2 (13,0%) відповідно (р<0.05).
4. Низька прихильність хворих ІХС до терапії аторвастатином 10 мг/добу не призводить до регресу ТІМ ЗСА: максимальне збільшення ТІМ ЗСА становить 0,03 мм (3,20%), а максимальне зменшення – 0,01 мм (1,03%), всі зміни недостовірні (р>0.05). ТІМ ВСА достовірно зменшується на 0,04 мм (3,92%) лише на задній стінці праворуч (р=0.03), в інших ділянках ВСА зміни недостовірні. Мінімальний та максимальний прирости загальної площі АБ за 2 роки становлять 0,50 мм2 (12,8%) та 0,57 мм2 (14,6%) відповідно (р<0.05).
5. Неприхильність хворих ІХС до терапії аторвастатином 10 мг/добу призводить до найшвидшого прогресування росту ТІМ та АБ СА серед досліджених груп. Максимальний та мінімальний прирости ТІМ ЗСА становлять 0,04 мм (4,0%) (р=0.02) та 0,03 мм (3,0%) (р=0.13) відповідно. ТІМ ВСА достовірно збільшується на 0,04 мм (4,3%) (р=0.04) лише на передній стінці праворуч, в інших ділянках ВСА приріст ТІМ статистично незначущий. Мінімальний та максимальний прирости загальної площі АБ за 2 роки становлять 0,58 мм2 (14,5%) (р=0.00001) та 0,76 мм2 (20,5%) (р=0.00001) відповідно.
6. Умовою ефективності терапії аторвастатином 10 мг/добу є висока прихильність пацієнтів.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. **Global burden of cardiovascular disease /** John Sanderson, Bongani Mayosi, Salim Yusuf [et al.] **/** Heart. – 2007. – Vol. 93. – Р. 1175–1183.
2. Preventing chronic disease: a vital investment : [Електронний ресурс] / World health organization. Global report, Geneva, Switzerland – 2005. – C. 1–178. – Режим доступу: <http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/>.
3. Mensah G. A. An overview of cardiovascular disease burden in the united states health affairs / G. A. Mensah, D. W. Brown // Health affairs – 2007. – Vol. 26, № 1. – Р. 38–48.
4. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee / W. [Rosamond](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Rosamond%20W%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) , K. [Flegal](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Flegal%20K%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), K. [Furie](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Furie%20K%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) [et al.] / Circulation. – 2008. – Vol. 117, № 4. – Р. 25–146.
5. Highlights on health in Ukraine. Health status burden of disease comparative study [Електронний ресурс] / World health organization.. – 2005. – С. 1–34. – Режим доступу: [http://www.euro.who.int/document/e88285.pdf.](http://www.euro.who.int/document/e88285.pdf.-)
6. Сіренко Ю. М. Кардіологія сьогодні: погляд головного спеціаліста / Ю. М. Сіренко // Здоров`я України ХХІ сторіччя : медична газета – 2006. – № 3. – С. 35–36.
7. European cardiovascular disease statistics 2008 edition (British heart foundation European cardiovascular disease statistics) [Електронний ресурс] / Brussels: European heart network. – 2008. – Режим доступу : http://www.ehnheart.org/files/statistics%202008%20web–161229A.pdf
8. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево–судинних та судинно–мозкових захворювань – проблема сучасності / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой, В. М. Корнацький [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 6. – С. 9 – 12.
9. Гайдаєв Ю. О. Розробка і впровадження державної програми профілактики та лікування серцево–судинної і судинно–мозкової патології / Ю. О. Гайдаєв // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 4. – 8–12.
10. Національна програма "Попередження смертності та інвалідності населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань" [Електронний ресурс] / МОЗ України. – 2005. – Режим доступу: http://www.likar.info/profi/articles/480.html.
11. **The t**ask force **on** **the** m**anagement** **of** **stable** **angina** pectoris **of** **the** european society **of** cardiology / **K. Fox, M. Garcia, D. Ardissino [et al.] //** European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27, № 11. – Р. 1341–1381.
12. Daly C.A. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study / C. A. Daly, B. D. Stavola // BMJ. – 2006. – Vol. 332. – Р. 262–267.
13. Explaining the decrease in U.S. Deaths from coronary disease, 1980–2000. / E. S. Ford, U. А. Ajani, J. B. Croft [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – Р. 2388–2398.
14. Vaughan C. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis / C. Vaughan, A. Gotto, C. Basson // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – Р. 1–10.
15. Shectman G. Dose–response characteristics of cholesterol–lowering drug therapies: implications for treatment / G. Shectman, J. Hiatt // Ann. Int. Med. – 1996. – Vol. 125. – Р. 990–1000.
16. Применение аторвастатина у больных c нарушениями липидного обмена (Исследование эффективности и переносимости препарата) / М. И. Лутай, А. Ф. Лысенко, Г. В. Пономарева [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2006. –№ 5. – С. 68–74.
17. Лякишев А. А. Практические аспекты лечения статинами / А. А. Лякишев // Consilium medicum. – 2007.– Т. 2, № 1 – С.31–36.
18. Бубнова М. Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца / М. Г. Бубнова // Кардиология. – 2004. – № 8. – С. 96–104.
19. Кукес В. Г. Клиническая фармакология аторвастатина / В. Г Кукес., А. В. Семенов, Д. А Сычев // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 16. – С. 1178–1183.
20. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin / H. Lennernas // Clin. Pharmacokinet. – 2003. – Vol. 42, № 13. – Р. 1141–1160.
21. Incremental benefit and cost–effectiveness of high–dose statin therapy in high–risk patients with coronary artery disease /Paul Chan, Brahmajee Nallamothu, Hitinder Gurm [et al.] / Circulation. – 2007. – Vol. 115. – Р. 2398–2409.
22. Treating to new targets (TNT) study: does lowering low–density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? / D. D. Waters, J. R. Guyton, D. M. Herrington **[et al.]** // Amer. J. Cardiology. – 2004. – Vol. 93. – P. 154–158.
23. Kuryata O. V. The influence of low–dose atorvastatin on lipid levels and endothelial vascular function in patients with significant coronary artery stenosis / O.V. Kuryata, Y. V. [Yegorova](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Yegorova%20YV%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) // Kardiol. Pol. – 2006. – Vol. 64, № 1. – Р. 44–50.
24. Клинико–экономические аспекты эффективности лечения статинами больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию / Е. П. Дронова, М. А. Подворчан, В. В. Начинкин [и др.] // Сердце. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 312–316.
25. Клиническое значение применения аторвастатина в лечении острого инфаркта миокарда / А. Л. Хохлов, А. Ю. Малыгин, Ю. О. Демьянкова [и др.] // Сердце. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 308–311.
26. Katz R. FDA : evidentiary standards for drug development and approval / Russell Katz // Neuro. Rx. – 2004. – Vol. 1, № 3. – Р. 307–316.
27. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study (4S) // Lancet.– 1994. – Vol. 344. – Р. 1383–1389.
28. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease / G. K. Hansson // [N. Engl. J. Med. – 2005. –](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16050062?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract) Vol. 352. – Р. 1685–1695.
29. Братусь В. В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром // Братусь В. В., Шумаков В. А. , Талаева Т. В. – Київ : Четверта хвиля, 2004. – 576 с.
30. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голікова, С. И. Деяк [и др.] // *У*країнський медичний часопис – 2006. – № 2. – С. 80–83.
31. Оценка толщины комплекса интима-медиа при сердечно-сосудистых заболеваниях / Г. И. Сторожков, Ю. Б. Червыкова, Г. С. Верещагина [и др.] // Лечебное дело. – 2005. – № 1. – С. 46-49.
32. Атеросклеротические изменения сонных артерий у больных ишемической болезнью сердца / Т. В. Балахонова, С. А. Гаман, В. Е. Синицын [и др.] // Визуализация в клинике. – 2002. – № 12. – С. 8–12.
33. Association of increased carotid **intima–media thickness** with the extent of coronary artery disease / **A. Kablak–Ziembicka, W. Tracz, T. Przewlocki [et al.]** // Heart. – 2004. – Vol. 90, № 11. – Р. 1286–1290.
34. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis / J. P. [Lekakis](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Lekakis%20JP%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1), C. M. [Papamichael](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Papamichael%20CM%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1), A. T. [Cimponeriu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Cimponeriu%20AT%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1) [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 85 – P. 949–952.
35. Carotid atherosclerosis is correlated with extent and severity of coronary artery disease evaluated by myocardial perfusion scintigraphy / S. [Hallerstam](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Hallerstam%20S%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract), P. [Larsson](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Larsson%20PT%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract), E. [Zuber](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Zuber%20E%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstract) [et al.] // Angiology. – 2004. – Vol. 55, № 3. – Р. 281–288.
36. Безюк Н. Н. Современные стандарты фармакотерапии стабильной стенокардии / Н. Н. Безюк // Здоров'я України ХХІ сторіччя: медична газета. – 2005. – № 4. – C. 36-37.
37. Tonkin A. M. Clinical relevance of statins: their role in secondary prevention / A. M. Tonkin //Atheroscler. Suppl. – 2001. – № 2. – Р. 21–25.
38. [Davignon J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Davignon%20J%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). Mechanisms of action of statins and their pleiotropic effects / [Davignon J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Davignon%20J%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus)., [Mabile L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Mabile%20L%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). // Ann. Endocrinol. – 2001. – Vol. 62. – P. 101–112.
39. Liao J. Pleiotropic effects of statins / Liao J., U. Laufs // Annual review of pharmacology and toxicology – 2005 – Vol. 45 – Р. 89–118.
40. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins / Jean Davignon // Circulation. *–* 2004. *–* Vol. 109– Р. 39–43.
41. [Gresser U](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Gresser%20U%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). Atorvastatin: gold standard for prophylaxis of myocardial ischemia and stroke – comparison of the clinical benefit of statins on the basis of randomized controlled endpoint studies / U. [Gresser](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Gresser%20U%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), B. [Gathof](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Gathof%20BS%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) // Eur. J. Med. Res. – 2004. – Vol 9, № 1. – Р. 1–17.
42. Clinical pharmacokinetics of statins / M. J.Garcia, R. F. Reinoso, S. A. Navarro [et al.] // Exp. Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol. 25, № 6. – Р. 457–481.
43. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації pобочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС [Електронний ресурс] / М. І. Лутай, В. І. Волков, О. А. Коваль [та ін.] // Асоціація кардіологів України – 2008. – Режим доступу: strazhesko.org.ua/inc/materials/kniga\_MedLikStabSt.pdf.
44. Implications of recent clinical trials for the NCEP treatment panel III guidelines / Grundy S. M., Cleeman  J .I., Merz C. N. [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – Р. 2363–2372.
45. Ray K. Statin therapy for secondary prevention of coronary heart disease: an update // Kausik Ray, Lesley Everett / Prim. Care Cardiovasc. J. – 2008. – № 1. – Р. 41–44.
46. The myocardial ischemia reduction with acute cholesterol lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins? / Waters D., Schwartz G., Olsson A. [et al.] // Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine. – 2001. – Vol. 2. – Р. 111–114.
47. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. Cannon, E. Braunwald, C. McCabe [et al.] // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 350. – P. 15–25.
48. **High–dose atorvastatin vs usual–dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study / T. R. Pedersen, O. Faergeman, J. P. Kastelein [et al.] //** JAMA. – 2005. – Vol. 294. – Р. 2437–2445.
49. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goals versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary–heart–disease Evaluation (GREACE) Study / V. G. Athyros, A. A. Papageorgiou, B. R. Mercouris [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2002. – Vol. 4. – Р. 220–228.
50. Effect of intensive compared with moderate lipid–lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial (REVERSAL) / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – Р. 1071–1080.
51. The atorvastatin versus simvastatin on atherosclerosis progression (ASAP) study / T. Smilde, M. Trip, H. Wollersheim [et al.] // Clinical drug investigation. – 2000. – Vol. 20, № 2. – Р. 67–79.
52. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) / A. J. Taylor, S. M. Kent, P. J. Flaherty [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – Р. 2055–2060.
53. Waters D. Comparison of aggressive lipid lowering with atorvastatin vs. revascularization treatments (AVERT) and conventional care for the reduction of ischemic events in patients with stable coronary artery disease / D. Waters // Cardiovasc. Rev. Rep. – 2000. – Vol. 21, № 1. – Р. 26–31.
54. Statins for prevention cardiovascular events [Електронний ресурс]. – 2008. – Режим доступу: http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA094guidance
55. Effect of lipid–lowering therapy with atorvastatin on atherosclerotic aortic plaques detected by noninvasive magnetic resonance imaging / A. Yonemura, Y. Momiyama, Z. Fayad [et al.] / Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – Р. 33–742.
56. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки / **А. В. Сусеков, Т. А. Рожкова, М. И. Трипотень [и др.]** // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 68–75.
57. Effects of low–dose atorvastatin on vascular responses in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting / **J. Bae, E. Bassenge, K. Kim [et al.]** // Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. – 2004. – Vol. 9, № 3. – Р. 185–192 .
58. Лутай М. И. Дислипидемии: клиническое значение / М. И. Лутай, А. Ф. Лысенко // Мистецтво лікування. – 2003. – № 1. – С. 12–16.
59. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №1. – С. 22–34.
60. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle–aged adults. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / G. L. Burke, G. W. Evans, W. A. Riley [et al.] // Stroke. – 1995. – Vol. 26. – P. 386–391.
61. Carotid intima–media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam study / I. A. del Sol, M. L. Bots, D. E. Grobbee [et al.] // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 934–940.
62. Carotid–artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults / D. H. O'Leary, J. F. Polak, R. A. Kronmal [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. **340. –** P. 14–22.
63. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima–media thickness a systematic review and meta–analysis / M. W. Lorenz, H. S. Markus, M. L. Bots [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – Р. 459–467.
64. **Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography /** **Toshiyasu Ogata, Masahiro Yasaka, Masakazu Yamagishi** [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2005. – Vol. 24. – P. – 469–474.
65. The vascular aging (EVA) study. Relation of intima–media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries / C. Bonithon–Kopp, P. Touboul, C. Berr [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. – 1996. – Vol. 16. – Р. 310–316.
66. Spence D. Ultrasound measurement of carotid plaque – patient management, genetic research, and therapy evaluation / David Spence // Nat. Clin. Pract. Neurol. – 2006. – Vol. 12, № 11. – Р. 611–619.

1. Psychological stress and the progression of carotid atherosclerosis / P. A. Barnett, J. D. [Spence](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Spence%20JD%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), S. B. [Manuck](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Manuck%20SB%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) // J. Hypertens. – 1997. – Vol. 15. – Р. 49–55.
2. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having significant coronary artery disease / Robert Brook; Robert Bard; Smita Patel **[et al.]** // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – Р. 656–662.
3. Carotid intima–media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease / M. Adams, A. Nakagomi, A. Keech **[et al.]** // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – Р. 2127–2134.
4. Prognostic implications of intima–media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris / **C. Held, P. Hjemdahl, S. Eriksson [et al.].** // European heart journal. – 2001. – Vol. 22, № 1. – Р. 62–72.
5. Ultrasound–detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events / **R. A.Wyman, M. E. Mays, P. E. McBride** [et al.] // Vascular medicine. – 2006. – Vol. 11, № 2. – Р. 123–130.
6. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis / T. E Craven. J. E. Ryu, M. A. Espeland [et al.] // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – Р. 1230–1242.
7. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability / A. А. Lombardo, L. M. Biasucci, G. A. Lanza [et al.] // Circulation. *–* 2004. – Vol. 109. – Р. 3158–3163.
8. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men / S. H. Johnsen, E. B. Mathiesen, O. Joakimsen [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – Р. 2873–2878.
9. Predictive value of associations between carotid and coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes / R. Komorovsky, A. Desideri, S. Coscarelli [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – Р. 116–119.
10. Normal and oxidized low density lipoproteins accumulate deep in physiologically thickened intima of human coronary arteries / F. Mitsumasa, W. Jun, K. Koji [et al.] // Laboratory investigation. – 2002. – Vol. 82, № 10. – Р. 1437–1447.
11. Vorp E. D. Mechanopathobiology of atherogenesis: a review / E. D. Vorp // Journal of surgical research. – 2004. – Vol. 142, № 1. – P. 202–217.
12. Van Bortel L. M. What does intima–media thickness tell us? / L. M. Van Bortel // Journal of hypertension. – 2005. – Vol. 23, № 1. – Р. 37–39.
13. Grobbee D. E. Carotid artery intima–media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis / Grobbee D. E., Bots M. L. / J. Int. Med. – 1994. – Vol. **236**. – Р. 567–573.
14. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis / Eric de Groot, Kees Hovingh, Albert Wiegman [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – Р. 33 – 38.
15. Carotid artery intima–media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors // D. Baldassarre, M. Amato, A. Bondioli [et al.] / Stroke. – 2000. – Vol. 31. – Р. 2426–2430.
16. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis / J. P. [Lekakis](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Lekakis%20JP%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1), C. M. [Papamichael](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Papamichael%20CM%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1), A. T [Cimponeriu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Cimponeriu%20AT%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1) [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 15, № 8. – Р. 949–952.
17. Carotid intima–media thickness by B–mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings / **M. Amato, P. Montorsi, A.Ravani [et al.]** // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28, № 17. – Р. 2094–2101.
18. The role of carotid arterial intima–media thickness in predicting clinical coronary events / H. N. Hodis, W. J. Mack, R. H. Selzer [et al.] //Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. **128.** – P. 262–269.
19. Salonen R. Measurement of intima–media thickness of common carotid arteries with high–resolution B mode ultrasonography: inter– and intra observer variability / R. Salonen, A. Haapanen, J. Salonen / Ultrasound Med. Biol. – 1991. – Vol. 17. – P. 225–230.
20. Meinders J. M. Assessment of spatial inhomogeneities in intima media thickness along an arterial segment using its dynamic behavior / J. M. Meinders, L. Kornet, A. P. Hoeks // Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. **285. – Р.** 384–391.
21. Ultrasonic–pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima–media thickness / M. Wong, J. Edelstein, J. Wollman **[**et al.] // Arterioscler. thromb. – 1993. – Vol. 13. – Р. – 482–486.
22. Mannheim carotid intima–media thickness consensus (2004–2006) / P. J. Touboul, M. G.  Hennerici, S. Meairs **[**et al.] // Cerebrovasc. dis. – 2007. – Vol 23. – Р. 75–80.
23. Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carгotid intima–media thickness / M. A. Espeland, T. E.Craven, W. A. Riley [et al] // Stroke. – 1996. – Vol. 27. – Р. 480–485.
24. Rates and determinants of site–specific progression of carotid artery intima–media thickness: the carotid atherosclerosis progression study / A. Mackinnon, P. Jerrard–Dunne, M. Sitzer [et al.] // Stroke. – Vol. 35, № 9. – Р. 2150–2154.
25. Jegelevičius D. Ultrasonic measurements of human carotid artery wall intima–media thickness / D. Jegelevičius, A. Lukoševičius // Ultragarsas. – 2002. – Vol. 43, №. 2 – Р. 43–47.
26. Reproducibility of in vivo carotid intima–media thickness measurements / S. Kanters, A. Algra, M. van Eirven [et al.] // Stroke. – 1997. – Vol. 28. – P. 665–671.
27. Schmidt C. How can variability in ultrasound measurement of intima–media thickness be reduced? Studies of interobserver variability in carotid and femoral arteries / C. Schmidt, I. Wendelhag // Clinical physiology. – 1999. – Vol. 1. – P. 45–55.
28. Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries / I. Holme, S. Enger, A. Helgeland [et al.] // Arteriosclerosis. – 1981. – №1. – Р. 250–256.
29. The quantitation of atherosclerosis, III: the extent of correlation of degrees of atherosclerosis within and between the coronary and cerebral vascular beds / W. Young, J. Gofman, R. Tandy [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1960. – №6. – Р. 300 – 308.
30. Sternby N. H. Atherosclerosis in a defined population. An autopsy survey in Malmo, Sweden / N. H. Sternby // Acta Pathol. Microbiol. Scand. – 1968. –Vol. 194. – Р. 111–118.
31. Mathur K. Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries / K. Mathur, S. Kashyap, V. Kumar // Circulation. – 1963. – № 27. – Р. 929–934.
32. Jashnani K. D. Role of carotid intima–media thickness in assessment of atherosclerosis: an autopsy study / K. D. Jashnani, R. R. Kulkarni, J. R. Deshpande // Indian Heart J. – 2005. – Vol 57. – P. 319–323.
33. Quantitative analysis of ultrasound B–mode images of carotid atherosclerotic plaque: correlation with visual classification and histological examination / H. Wilhjelm, J. Gronholdt, M. Wiebe [et al.] // Medical imaging. – 1998. – Vol. 17, № 6. – Р. 910–922.
34. Validity of B–mode ultrasonographic findings in patients undergoing carotid endarterectomy in comparison with angiographic and clinicopathologic features / R. Kagawa, K. Moritake, T. Shima [et al.] // Stroke. – 1996. – Vol. 27. – Р. 700–705.
35. Ultrasound densitometric analysis of carotid plaque composition. pathoanatomic correlation / V. Beletsky, R. Kelley, M. Fowler [et al.] // Stroke. – 1996. – Vol. 27. – Р. 2173–2177.
36. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика / Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов, П. Л. Ануфриев [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – № 4. – C. 68–77.
37. Accuracy of in vivo carotid B–mode ultrasound compared with pathological analysis intima–media thickening, lumen diameter, and cross–sectional area / Gernot Schulte-Altedorneburg, Dirk Droste, Szabolcs Felszeghy **[et al.]** // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – Р. 1520–1524.
38. Ultrasound–determined intima–media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation / **J. Persson, J. Formgren, B. Israelsson [et al.]** // Arteriosclerosis and thrombosis. – 1994. – Vol. 14. – Р. 261–264.
39. Huser M. Medication adherence trends with statins / M. Huser, T. Evans, V. Berger // Advances in therapy. – 2005. – Vol. 22, № 2. – Р. 163–171.
40. [Munger M. A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Munger%20MA%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus). Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor / M. A. [Munger](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Munger%20MA%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), B. W [Van Tassell](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Van%20Tassell%20BW%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), J. [LaFleur](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22LaFleur%20J%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) // Med. Gen. Med. – 2007. – Vol. 19, № 9. – Р. 3–58.
41. Гуревич К. Г. Комплаенс больных, получающих гиполипидемическую терапию / К. Г. Гуревич, Ю. Б. Белоусов // Качественная клинич. практика. – 2004. – № 1. – С. 67–72.
42. Riesen W. Lipid–lowering therapy: strategies for improving compliance / W. Riesen, R. Darioli, G. Noll // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20, №2. – Р.165–173.
43. Discontinuation rates for use of statins are high / **Leon Simons, Judith Simons, Peter McManus** [et al.] // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P. 1084–1089.
44. Jackevicius C. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes / C. Jackevicius, M. Mamdani, J. Tu // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – Р. 462–467.
45. Піврічний комплаєнс хворих, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегменту ST / Н. А. Водяницька, Ф. М. Абдуєва, Т. Е. Гудилин [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 2. – C. 60–63.
46. Чи продовжують на амбулаторному етапі лікування, ефективно підібране в стаціонарі, пацієнти залізничних медичних закладів? / М. В. Афанасьєв, Н. А. Водяницька, О. А. Гунаєва–Кручина [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2007, № 4. – С. 35–38.
47. Факторы, влияющие на приверженность к лечению у болных с ИБС / Л. А. Лисенкова, С. Л. Вундервальд, Т. Н. Захарова [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2006. – № 11. – С. 47–48.
48. Hirth V. A. Hyperlipidemia in Seniors: Too much, too little, too late? / V. A. Hirth // The journals of gerontology. – 2005. – Vol. 60. – Р. 595–597.
49. Шальнова С. А. Артериальная гипертония и ИБС в амбулаторной практике врача–кардиолога / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 2. – Р. 77–80.
50. Complaince with statin in primary care / Nicola Howell, Robert Trotter, David Mottram [et al.] // The Pharmaceutical journal. – 2004. – Vol. 272. – P. 23–26.
51. Лутай М. И. Клеточный состав фиброзного покрова стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек венечных артерий / М. И. Лутай, А. Н. Ломаковский, Р. Ф. Абуталипов // Украинский кардиологический журнал. – 2004. –№ 6. – С. 20–24.
52. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Автандилов Г. Г. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
53. Абдуева Ф. М. Морфометрическое исследование интимы–медии общих сонных и правых коронарных артерий на аутопсийном материале / Ф. М. Абдуева, Т. П. Якимова, Н. И. Яблучанский // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. – № 2. – С. 34–37.
54. Абдуєва Ф. М. Предикторна роль сонних для атеросклерозу коронарних артерій / Ф. М. Абдуєва, О. М. Шептун, М. І. Яблучанський // Запорізьський медичний журнал. – 2007. – Т. 40, № 1. – С. 23–26.
55. Абдуєва Ф. М. Товщина інтими–медії сонних артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, сполученою з артеріальною гіпертензією / Ф. М. Абдуєва, О. М. Шептун // Вісник харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Медицина. – 2006. – № 738. – С. 71–74.
56. Абдуєва Ф. М. Порівняльний аналіз доплерівських показників кровотоку в загальних сонних артеріяї у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця з перенесеним інфарктом міокарда в анамнезі та без нього / Ф. М. Абдуєва // Одеський медичний журнал. – 2007. – Т. 100, №2. – С. 24–25.
57. Абдуєва Ф. М. Товщина інтими–медії сонних артерій як маркер генералізованого атеросклерозу в машиністів та помічників машиністів, хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію / Ф. М. Абдуєва, С. В. Бояршин // Медицина залізничного транспорту – 2006. – №3. – С. 10–13.
58. Абдуєва Ф. М. Вплив низькодозової довготривалої терапії аторвастатином на маркери каротидного атеросклерозу у хворих на ішемічну хворобу серця з різним комплаєнсом / Ф. М. Абдуєва // Медичні перспективи. – 2008 – Т. XIII, № 2. – С. 84–91.
59. Bahr G. Volume changes of tissues in physiological fluids during fixation in osmium tetroxide or formaldehyde and during subsequent treatment / G. Bahr, G. Bloom, U. Friberg // Exp. Cell. Res. – 1957. – Vol. 2. – Р.342–343.
60. **Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration /** Yutaka Nakashima, Hiroshi Fujii, Shinji Sumiyoshi [et al.] **//** Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27, № 5. – Р. 1159–1165.
61. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large–artery remodeling / Р. Boutouyrie, С. Bussy, Р. Lacolley [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – Р. 1387–1393.
62. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis / H. Stary, А. Bleakley, M. Chandler [et al.] // Circulation. – 1995. – № 92. – Р. 1355–1374.
63. Jackson Z. Tissue remodeling regulates longitudinal tension in arteries / Zane Jackson, Avrum Gotlieb, Lowell Langille // Circulation Research. – 2002. – Vol. 90. – Р. 918–922.
64. Arterial wall properties in carotid artery dissection / **B. Guillon, C. Tzourio, V.  Biousse [et al.]** // Neurology. *–* 2000. – Vol. 55. – Р. 663–666.
65. Apoptosis and vascular wall remodeling in hypertension / P. Hamet, D. deBlois, T. Dam [et al]. // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1996. – Vol. 74. – Р. 850–861.
66. Braz D. J. Coronary fat content evaluated by morphometry in patients with severe atherosclerosis has no relation with serum lipid levels / D. J. Braz, P. S. Gutierrez, P. L. da Luz // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2007. – Vol. 40, № 4. – Р. 467–473.
67. Nitter–Hauge S. Relation between blood lipid levels and angiographically evaluated obstructions in coronary arteries / S. Nitter–Hauge, I. Enge // British Heart Journal. – 1973. – Vol. 973, № 35. – Р. 791–795.
68. Association of common carotid intima – media thickness and lipoprotein with coronary artery disease / Satyendra Tewari, Nitish Garg, Aditya Kapoor [et al.] // Indian Heart J. – 2004. – Vol. 56. – Р. 642–645.
69. The carotid intima–media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease **/** **G. Geroulakos, D. O'Gorman, E. Kalodiki** [et al.]// European Heart Journal. – 1994. – Vol. 15, № 6. – Р. 781–785.
70. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у больных коронарной болезнью сердца при гипергомоцистеинемии / В. П. Куликов, И. В. Черникова, Г. И. Костюченко [и др.] // Кардиология – 2006. – Т. 46, № 5. – С. 9–16.
71. Carotid artery intima–media thickness could predict the presence of coronary artery lesions / Vasilios Kotsis, Vassiliki Pitiriga, Stella Stabouli [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18. – Р. 601–606.
72. Usefulness of the сarotid ultrasonography to predict the severity of coronary artery stenosis **/** K. I. Ko, B. H. Park, S. K. Oh [et al.] **//** J. Korean Geriatr. Soc. – 2001. – Vol. 5, № 4. – Р. 302–310.
73. Comparison of intensive and low–dose atorvastatin therapy in the reduction of carotid intimal–medial thickness in patients with coronary heart disease /Cheuk-Man Yu, Qing Zhang, Linda Lam [et al.] // Heart .– 2007.– Vol. 93. – Р. 933–939.
74. Долженко М. М. Як можна зменшити дозу статинів при лікуванні хворих з ІХС, цукровим діабетом ІІ типу та стеатогепатитом / М. М. Долженко, Н. А. Перепельченко // І національний конгрес «Людина та ліки – Україна» : 26 – 28 берез. 2008 р. : тези доповідей – 2008. – С. 55–56.
75. Эволюция каротидного атеросклероза под влиянием терапии аторвастатином по данным дуплексного исследования / И. Д. Стулин, Ю. Б. Белоусов, Н. В. Лысейко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, № 11. – С. 31–35.
76. Atherosclerosis imaging in statin intervention trials / H. Yanai, H. Yoshida, Y. Tomono [et al.] // QJM. – 2007.– Vol. 100, № 5. – Р. 253–262.
77. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // N. Engl. J. Med*. –* 1998. – Vol. 339, № 5. – Р. 1349–1357.
78. The early effect of lipid–lowering treatment on carotid and femoral intima–media thickness / F. Youssef, A. M. Seifalian, I. A. Jagroop [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2002. – Vol. 23. – Р. 358–364.
79. Spence D. Measurement of intima–media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies / David Spence // [International journal of stroke](http://www3.interscience.wiley.com/journal/117971324/home). **–** 2006. **–** [**Vol. 1, № 4**](http://www3.interscience.wiley.com/journal/118732274/issue)**. – P. 216–221.**
80. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions / Khalid Al-Shali, Andrew House, Anthony Hanley [et al.] // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 178, №2. – Р. 319–325.
81. Spence D. Non–invasive assessment of atherosclerosis risk / David Spence, Robert Hegele // Curr. Drug. Targets. Cardiovasc. Haematol. Dis. – 2004. – Vol. 4, №2. – Р. 125–128.
82. Spence D. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis: similar windows but different views / David Spence, Robert Hegele // Stroke. – 2004. – Vol. 35, №3. – Р. 649–653.
83. Cholesterol transport between cells and high–density lipoproteins / W. J. Johnson, F. H. Mahlberg, G. H. Rothblat [et al.] // Biochim. Biophys. Acta*. –* 1991. – Vol. 1085. – Р. 273–298.
84. **Reverse** **cholesterol** **transport** and **cholesterol** efflux in atherosclerosis / R. Ohashi, H. Mu, X. Wang [et al.] // QJM. – 2005. – Vol. 98, № 12. – Р. 845–856.
85. Common pathways of hypercholesterolemia and hypertension leading to atherothrombosis: the need for a global approach in the management of cardiovascular risk factors / José Tuñón, José Luis Martín-Ventura [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, № 4. – Р. 521–526.
86. Spence D. Technology insight: ultrasound measurement of carotid plaque—patient management, genetic research, and therapy evaluation / David Spence // Nat.Clin.Pract.Neurol. – 2006. – Vol. 2, № 11. – Р. 611–619.
87. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three–dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound / Masanori Kawasaki, Keiji Sano, Munenori Okubo [et al.] // J.Am.Coll.Cardiol. – 2005. – Vol. 45, № 12. – Р. 1946–1953.
88. Carotid plaque, aging, and risk factors: a study of 457 subjects / F. Fabris, M. Zanocchi, M. Bo [et al.] // Stroke. – 1994.–Vol. 25. – Р. 1133–1140.
89. Carotid plaque area: A tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy / David Spence, Michael Eliasziw, Maria DiCicco [et al.] // Stroke –2002. – Vol. 33, №o12. – Р. 2916–2922.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>