

## Плеотропні ефекти симвастатину та додаткові кроки до оптимізації комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця

Згідно із сучасними світовими рекомендаціями щодо лікування і профілактики серцево-судинних захворювань, невід'ємною частиною комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) є призначення гіполіпідемічних засобів, зокрема статинів [5, 6]. Результати значної кількості мультицентрових досліджень, проведених протягом останніх 20 років, довели безперечно ефективність і доцільність застосування препаратів даної групи як для первинної профілактики серцево-судинних захворювань – WOSCOP, AF/Tex CAPS, ASCOT-LLA, так і вторинної – 4S, CARE, LIPID, HPS [12-17, 19-21].

Характеризуючи терапевтичні проблеми сьогодення, слід зауважити, що ХХІ сторіччя – епоха поліморбідності сучасного пацієнта [9]. В даному аспекті статини привертають увагу не лише як препарати, здатні оптимізувати ліпідний профіль хворих, а і як засоби, що володіють низкою плеотропних ефектів, що не пов'язані із основним механізмом їх дії. Перш за все це нормалізація функції ендотелію, гальмування проліферації міоцитів, вплив на апоптоз, протизапальна, антитромботична, антиоксидантна активність препаратів даної групи. На сьогоднішній день виявлено понад 20 плеотропних ефектів статинів, у тому числі здатність зменшувати вірогідність розвитку багатьох злоякісних новоутворень, попереджувати остеопороз та виникнення судинної деменції, хвороби Альцгеймера [2]. Вищезазначені ефекти статинів розширюють показання для призначення препаратів цієї групи у хворих на ІХС із супутніми захворюваннями інших органів і систем.

У більшості країн світу статини є фармакологічною групою препаратів № 1. У розвинутих країнах їх призначають найчастіше, рівень їх продажу лідирує. За даними Intercontinental Marketing Services Health (IMS Health), щорічно статинів продається на 30,2 млрд доларів [10]. Ситуація в Україні значно відрізняється, оскільки статини призначають менше ніж 1% хворих.

Вагомим аргументом при відмові від адекватного використання статинів лікарями-практиками є проблема поліморбідності, особливо серед осіб похилого віку, які становлять переважну більшість хворих на ІХС.

В основному статини не призначають як засоби з потенційно гепатотоксичною дією, оскільки вони здатні на фоні пригнічення функціонування детоксикаційних систем організму хворих призвести як до медикаментозного ураження гепатоцитів, так і до зміни фармакокінетики інших ліків, призначених хворому на ІХС із супутньою патологією.

Враховуючи вищезазначене, для підвищення ефективності лікування хворих на ІХС із застосуванням статинів,

метою нашого дослідження було оцінити вплив комплексного лікування із застосуванням симвастатину і комбінації симвастатину з урсодезоксихолевою кислотою на функціональний стан гепатоцитів і літогенні властивості жовчі.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 65 хворих на ІХС (стенокардія напруги І-ІІ функціонального класу, атеросклеротичний і післяінфарктний кардіосклероз [11,5%]) часто у поєднанні з хронічним холециститом із підвищеними літогенними властивостями жовчі/біліарним сладжем (63%) на стадії стійкої/нестійкої ремісії (57 чоловіків і 8 жінок, середній вік –  $65,4 \pm 4,6$  роки).

Всім хворим на ІХС призначали по 1 таблетці симвастатину, вкритій оболонкою, у дозі 0,02 г на ніч – препарат вітчизняного виробництва з оптимальним співвідношенням ціна/якість – «Вазостат-Здоров'я» (Фармакологічна компанія «Здоров'я», Україна), оскільки:

- під час лікування симвастатином були отримані найбільш значущі клінічні результати при найбільшій кількості обстежуваних;

- препарати симвастатину – найпоширеніші у світовій медичній практиці (було проліковано близько 40 млн хворих, максимальний термін лікування – 10 років) [1, 11];

- результати Скандинавського дослідження, присвяченого симвастатину (4S), додатково продемонстрували, що застосування даної субстанції зменшує витрати на лікування серцево-судинних захворювань; у ході фармакоекономічного аналізу вартості лікування в Австрії, Бельгії, Іспанії, Італії, Люксембурзі, Нідерландах, Португалії, Франції доведено, що терапія симвастатином значно дешевша, ніж лікування аторвастатином ( $p = 0,0001-0,0032$ ) [10, 18, 20];

- висока вартість оригінальних статинів щодо мінімального грошового прожиткового рівня в Україні (переважна більшість хворих, які потребують їх призначення, – особи похилого віку із соціально незахищених верств населення), а також необхідність у довготривалому/пожиттєвому прийомі даних препаратів зумовлюють доцільність використання якісних генеричних засобів.

Хворі І групи ( $n = 31$ ) отримували виключно препарат «Вазостат-Здоров'я» у складі базисної терапії, що включала модифікацію способу життя, призначення антиагреганта (ацетилсаліцилової кислоти – «Кардіомагніл» у дозі 75 мг/добу), антиангінальної терапії (ізосорбід-5-мононітрату – «Моносан» по 20-40 мг/добу, триметазидину – «Кардазин-Здоров'я» по 60 мг/добу), β-блокатора (біспрололу – «Коронал» у дозі 5-10 мг/добу),

фармакологічний контроль артеріального тиску – за показанням. Протокол передбачав:

а) продовження лікування «Вазостатом-Здоров'я» в добовій дозі 20 мг за умови досягнення через 1,5 місяця цільових рівнів показників ліпідного обміну;

б) у динаміці дослідження не повинні призначатись інші гіполіпемічні, протигрибкові засоби, антибіотики, цитостатики, непрямі антикоагулянти, інші препарати, які б могли вплинути на результат.

Беручи до уваги що:

- метаболізм і трансформація симвастатину відбувається у печінці по шляху цитохрому P<sub>450</sub> (CYP) 3A4, при цьому до гепатоцитів він потрапляє у вигляді закритих лактонових форм і тільки після першого проходження перетворюється в активну форму відкритої кислоти, яка і діє як інгібітор ключового ферменту синтезу холестерину на стадії мевалонової кислоти 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктази, в результаті чого і зменшується вміст холестерину в печінці, компенсаторне відновлення/збільшення рецепторів ліпопротеїдів низької щільності в печінці, підвищення їх захвату, печінкового кліренсу та зниження рівня атерогенної гіперліпідемії [7];

- більшість хворих похилого віку з ІХС мають супутні захворювання, у яких відмічається погіршена переносимість лікарських препаратів, підвищений ризик виникнення побічних ефектів і ускладнень внаслідок вікових змін у детоксуючих системах організму [9], то у дослідженні брали участь хворі на ІХС із супутньою патологією органів шлунково-кишкового тракту, а саме хронічним холециститом і, відповідно, підвищеними літогенними властивостями жовчі (фізико-хімічна стадія холестеринового калькульозу).

До комплексної терапії хворих II групи (n = 34) було включено урсодезоксихолеву кислоту (з розрахунку 10 мг/кг ваги тіла хворого) в середньому по 1 капсулі у дозі 0,25 г 3-4 рази на день після прийому їжі – «Урсосан» (PRO.MED.CS Praha a.s., Чехія). Зазначену субстанцію призначали, з одного боку, як єдиний ефективний регулятор фізичних властивостей жовчі, зменшуючи явища

біліарного сладжу, з іншого – як гепатопротектор, здатний сприяти адекватній функціональній і метаболічній активності гепатоцитів, зменшувати потенційний негативний метаболічний вплив на клітини печінки [8]. Інші гепатопротекторні та жовчогінні засоби не призначали.

Як невід'ємна складова статини включені в діючі на сьогоднішній день міжнародні рекомендації з лікування пацієнтів, хворих на ІХС [3-5]. Здійснення клінічного дослідження в групі хворих на ІХС без призначення статинів ми розцінюємо як неетичне і як таке, що не відповідає сучасним стандартам та принципам лікування даного захворювання. Тому в дослідженні проведено порівняння результатів монотерапії препаратом урсодезоксихолевої кислоти у хворих на хронічний холецистит з підвищеними літогенними властивостями жовчі/біліарним сладжем – III група (n = 29).

До групи практично здорових пацієнтів увійшли 18 осіб (17 – чоловічої і 1 – жіночої статі). Загальний курс лікування усіх хворих становив 90 днів.

З метою оцінки функціонального стану печінки/гепатоцитів вивчали основні гематологічні константи, в тому числі: вміст білірубину, загального білка, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХЛ ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), протеїнограму, активність аланін- (АлАТ) та аспартатамінотрансфераз (АсАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), тимолову пробу в крові за загальноприйнятими методиками. Як надчутлива використовувалась ферментна діагностика порушень функцій печінки. З метою оцінки стану детоксуючої функції печінки визначали активність аргінази крові (Храмов В.А., Листопад Г.Г., 1973). Оцінку білково-синтетичної функції печінки здійснювали за активністю орнітиндекарбоксілази крові (Храмов В.А., 1997).

Властивості жовчі оцінювали за результатами мікроскопічного (виявлення мікрочастин холестерину), біохімічного (за вмістом холестерину [ХС]), ультразвукового (консистенція, наявність ознак підвищення літогенності і біліарного сладжу) досліджень, загальних жовчних кислот (ЗЖК), холато-холестеринового коефіцієнта (ХХК).

Таблиця 1. Основні біохімічні показники крові обстежених пацієнтів, M ± m

Біохімічний показник	Практично здорові (n = 18)	I група (n = 31)		II група (n = 34)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Білірубин загальний, мкмоль/л	15,8 ± 0,4	14,2 ± 2,6	18,8 ± 3,6	14,8 ± 2,6	16,2 ± 2,8
Білірубин прямий, мкмоль/л	3,60 ± 0,2	6,2 ± 2,2	6,8 ± 2,6	6,8 ± 2,2	5,8 ± 1,6
ЗХС, ммоль/л	3,9 ± 0,8	8,6 ± 2,2*	3,9 ± 0,8**	7,2 ± 1,8*	3,1 ± 0,9**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	2,12 ± 0,8	0,51 ± 0,08*	0,68 ± 0,08	0,48 ± 0,12*	0,86 ± 0,08
ХЛ ЛПНЩ, ммоль/л	2,1 ± 0,5	4,8 ± 0,8*	2,6 ± 0,7	5,1 ± 0,6*	2,2 ± 0,6**
ТГ, ммоль/л	0,6 ± 0,8	1,8 ± 0,4*	1,4 ± 0,6	1,6 ± 0,6*	1,2 ± 0,4
АсАТ, ммоль/год х л	0,18 ± 0,1	0,19 ± 0,16	0,19 ± 0,14	0,16 ± 0,16	0,18 ± 0,18
АлАТ, ммоль/год х л	0,52 ± 0,12	0,54 ± 0,16	0,56 ± 0,18	0,52 ± 0,12	0,56 ± 0,14
ГГТП, ммоль/год/л	4,9 ± 1,4	4,8 ± 1,2	4,6 ± 1,4	4,2 ± 1,8	4,8 ± 0,6
Тимолова проба, Од	2,1 ± 1,2	2,4 ± 1,2	2,6 ± 2,4	2,4 ± 2,2	2,2 ± 1,2
Загальний білок, г/л	65,0 ± 4,6	72,0 ± 2,8	68,20 ± 3,6	70,6 ± 3,8	68,8 ± 4,8
Альбуміни, %	57,4 ± 5,3	48,8 ± 4,8	48,6 ± 4,6	46,4 ± 5,4	56,6 ± 4,2
α <sub>1</sub> -глобуліни, %	7,2 ± 0,34	6,8 ± 0,2	6,8 ± 0,4	6,8 ± 0,6	6,8 ± 0,4
α <sub>2</sub> -глобуліни, %	6,9 ± 0,2	6,8 ± 0,6	7,2 ± 0,6	6,8 ± 0,4	6,91 ± 0,04
β-глобуліни, %	9,2 ± 0,2	10,2 ± 0,2	11,2 ± 0,4	11,6 ± 0,2	10,9 ± 0,2
γ-глобуліни, %	15,4 ± 0,3	19,1 ± 0,2*	19,1 ± 0,2	21,9 ± 0,9*	17,5 ± 0,55**

Примітки: \* – достовірні відмінності (p < 0,05) показників практично здорових осіб та хворих дослідних груп; \*\* – достовірні відмінності (p < 0,05) показників до і після лікування.

Ультрасонографічне дослідження печінки і жовчно-вивідних шляхів здійснювали на ехоскопі EUB-315 компанії Hitachi (Японія).

Проведено математико-статистичний аналіз отриманих результатів. Достовірність різниць визначали за допомогою критерію Стьюдента.

### Результати та їх обговорення

За результатами загальноклінічних лабораторних досліджень у динаміці лікування не було встановлено клінічно значущих відхилень. Результати дослідження біохімічних показників до і після лікування наведені в таблиці 1.

У динаміці лікування препаратом «Вазостат-Здоров'я» вдалося досягти цільових рівнів за плазмовими показниками ЗХС і ХЛ ЛПНЩ у 95,4% хворих (табл. 1) за відсутності клінічно значимих змін з боку активності трансаміназ, ГГТП, тимолової проби і рівнів білірубину крові у всіх осіб. Отримані дані свідчать про відсутність негативного впливу призначеної терапії, у тому числі «Вазостат-Здоров'я» на функціональний стан печінки за рутинними методами. При цьому у хворих II групи спостерігалася тенденція до більш суттєвого зниження за основними показниками ліпідного профілю, що може бути розцінено як адитивний вплив симвастатину і урсодезоксихолевої кислоти на метаболізм ліпідів.

До лікування у всіх хворих виявлено зниження активності ключового ферменту детоксикаційної системи гепатоцитів – аргінази крові, вірогідне зниження активності ключового ферменту білково-синтетичного процесу – орнітиндекарбоксилази крові за відсутності змін вмісту загального білка в сироватці крові (табл. 2), що свідчить про пригнічення функціонального стану гепатоцитів, можливою причиною якого можуть бути як вікові зміни в функціонуванні органів і систем [9], так і наявність супутніх захворювань органів травлення. У динаміці лікування у хворих I групи встановлено пригнічення активності аргінази крові на 24,4% як можливий наслідок збільшення систематичного метаболічного навантаження на гепатоцити внаслідок застосування симвастатину. Одночасно у хворих II групи, які отримували комбіновану терапію з включенням урсодезоксихолевої кислоти, активність аргінази крові підвищилася на 41% і досягла рівнів норми. Даний результат демонструє можливість нівелювання потенційно негативних впливів на ступінь детоксикаційної активності гепатоцитів шляхом уведення до лікувального комплексу у якості гепатопротектора урсодезоксихолевої кислоти і свідчить про доцільність комбінованого застосування зазначених субстанцій.

Таблиця 2. Показники стану детоксичної та білково-синтетичної функцій гепатоцитів у обстежених хворих,  $M \pm m$

Біохімічний показник	Практично здорові (n = 18)	I група (n = 31)		II група (n = 34)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Аргіназа, ммоль/год/л	1,33 ± 0,08	0,82 ± 0,06*	0,62 ± 0,08**	0,78 ± 0,08*	1,1 ± 0,08**
Орнітиндекарбоксилаза, нкат/л	1,95 ± 0,13	1,57 ± 0,11*	1,68 ± 0,11	1,49 ± 0,15*	1,88 ± 0,11**

Примітки: \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) показників практично здорових осіб та хворих дослідних груп; \*\* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) показників до і після лікування.

Активність орнітиндекарбоксилази в динаміці лікування у хворих I групи достовірно не змінювалася, що відображає відсутність негативного впливу призначеної терапії з включенням «Вазостат-Здоров'я» на білково-синтетичну функцію гепатоцитів. Зростання активності ферменту у хворих II групи може пояснюватися гепатопротекторним впливом урсодезоксихолевої кислоти [8] на перебіг метаболічних, зокрема білково-синтетичних процесів.

До лікування у всіх хворих мало місце достовірне підвищення літогенних властивостей жовчі: наявність у її осаді кристалів холестерину (++) – (++++) при мікроскопії та «замазкоподібна» жовч у жовчному міхурі за результатами ультрасонографії.

Після курсу лікування у хворих II групи спостерігалася достовірне підвищення вмісту ЗЖК на 37% ( $p < 0,01$ ), зменшення вмісту холестерину, нормалізація ХХК (рис. 1, 2). При порівняльному аналізі показників II і III (контрольної) груп отримана достовірна різниця за зростанням ЗЖК на 14,3% ( $p < 0,05$ ) при одночасному зниженні на 25,4% концентрації ХС ( $p < 0,05$ ) у хворих, які отримували симвастатин і урсодезоксихолеву кислоту.

У результаті проведеного 3-місячного лікування препаратом «Вазостат-Здоров'я» у комбінації з урсодезоксихолевою кислотою при мікроскопії міхурової жовчі кристали холестерину не визначались, ультрасонографічні ознаки застою жовчі були відсутні.

Дані результати свідчать про наявність плеотропної дії препарату «Вазостат-Здоров'я» (симвастатину) щодо метаболізму холестерину жовчі, з одного боку, з іншого – про синергізм механізмів дії симвастатину і урсодезоксихолевої кислоти та взаємне потенціювання їх фармакодинамічних ефектів при комбінованому призначенні. Позитивна динаміка зазначених показників у хворих I групи виявилася статистично недостовірною, що може свідчити про недостатній вплив монотерапії статинами на підвищений літогенний профіль жовчі.

Переносимість терапії на підставі суб'єктивних і об'єктивних ознак оцінена хворими I і II груп як «дуже добра» у 80,6 і 79,4% відповідно, «добра» – у 19,4 і 20,6% відповідно. Побічних ефектів препаратів у динаміці дослідження зареєстровано не було. Скарги хворих були зумовлені проявами переважно основного захворювання – ІХС.

### Висновки

1. «Вазостат-Здоров'я» (симвастатин) у дозі 20 мг/добу виявляє високу клінічну ефективність і безпечність, має хорошу переносимість.

2. Під час терапії «Вазостатом-Здоров'я» не було виявлено клініко-лабораторних ознак гепатотоксичності за рутинними методами.

3. Пригнічення активності детоксикаючої системи гепатоцитів на ферментному рівні нівелюється призначенням гепатопротектора урсодезоксихолевої кислоти («Урсосана»), що обґрунтовує доцільність комбінованого їх призначення.

4. Комбінована терапія симвастатином і урсодезоксихолевою кислотою здатна найбільш ефективно корегувати підвищені літогенні властивості жовчі, що особливо доцільно враховувати за наявності у хворих супутньої/поєднаної патології з боку біліарного тракту.

Таким чином, клінічну гепатотоксичність препарату «Вазостат-Здоров'я» (симвастатин) не встановлено.

Аддитивність і синергізм його фармакодинамічного впливу щодо урсодезоксихолевої кислоти обґрунтовують доцільність більш широкого його призначення і дозволяє рекомендувати комбіноване застосування цих препаратів у хворих на ІХС. Особливо рекомендовано призначати «Вазостат-Здоров'я» та урсодезоксихолеву кислоту в осіб похилого віку з ІХС із наявністю поєднаної патології (ознак підвищення літогенних властивостей жовчі).

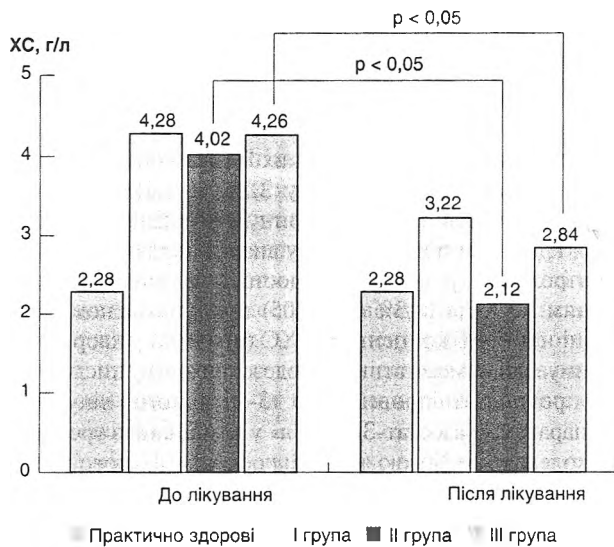


Рис. 1. Вміст холестерину в жовчі обстежених хворих у динаміці лікування

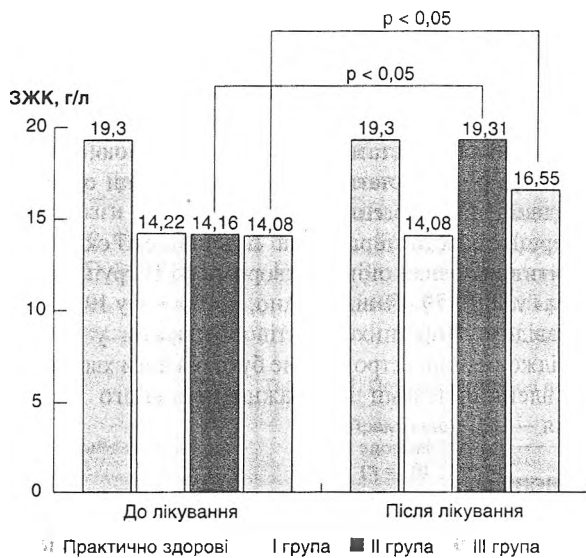


Рис. 2. Вміст загальних жовчних кислот у жовчі обстежених хворих у динаміці лікування

**P.S.** Після завершення ряду мультицентрових досліджень питання щодо сприятливого позитивного впливу симвастатину на прогноз хворих з атеросклерозом, в першу чергу коронарним, можна вважати остаточно вирішеним [4, 11]. Подальше з'ясування позитивних клінічних плеотропних механізмів дії статинів є додатковим аргументом для адекватного їх призначення і відкриває нові шляхи для оптимізації лікування хворих на ІХС із супутньою патологією інших органів та систем.

Відсутність підтвердження клінічно значущої гепатотоксичної дії статинів у якості монотерапії, за результатами ряду крупних клінічних досліджень і власних даних, наявна можливість попередження їх негативного впливу на гепатоцити шляхом призначення гепатопротекторів, зокрема урсодезоксихолевої кислоти, будуть сприяти більш широкому і адекватному їх призначенню за показаннями.

## Література

1. Аронов Д.М. Каковы результаты лечения симвастатином при длительном (более 10 лет) применении? Возникает ли толерантность к симвастатину? Каковы плеотропные эффекты статинов? // Лечащий врач. – 2001. – № 5-6. – С. 26-28.
2. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 85-92.
3. Багрий А.Э. Статины в современной клинической практике: равные возможности и права? // Здоров'я України. – 2006. – № 10-11.
4. Волков В.И. Фармакотерапия атеросклероза: решенные и нерешенные вопросы // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 4. – С. 125-134.
5. Новые Европейские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний // Доказательная кардиология. – 2003. – № 2. – С. 6-34.
6. Петрова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 76-82.
7. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» / Комитет экспертов ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 2. – С. 35.
8. Скрипник І.М., Невоїт Г.В. Роль та місце урсодезоксихолевої кислоти (урсосану) в лікуванні захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту: застосування в клінічній практиці гастроентеролога, терапевта, сімейного лікаря // Про.Мед.С (Про.Мед.реву): Збір. наук.-медичних статей. – К., 2005. – С. 11-15.
9. Скрипник І.М., Невоїт Г.В. Триметазидин у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з супутніми захворюваннями органів травлення: пошук оптимального рішення // Здоров'я України. – 2006. – № 21/1. – С. 77-78.
10. Сравнение симвастатина и аторвастатина: экономический анализ // Рус. мед. журн. – 2000. – № 13-14. – <http://www.rmj.ru/rmj/t8/n13-14/580.htm>
11. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательничкая Л.И. и соавт. (от имени 5 исслед. центров). Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования) // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 7-42.
12. Clark L.T. Treating dyslipidemia with statins: the risk – benefit profile // A Heat J. – 2003. – Vol. 145. – P. 387-396.
13. Schaefer E.J., McNamara J.R., Taylor T. et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects // Am J Cadiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 9-31.
14. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts) // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1605-1610.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of National cholesterol Education Program (NCEPT) expert panel on detection, evolution, and treatment of high blood cholesterol in adult (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.
16. Faefgeman O. Evolution of statin therapy: an ongoing story // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 6. – A3-A7.
17. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
18. Saks F.M. Do statins play a role in the early management of acute coronary syndrome? // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 6. – P. 32-36.
19. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Hear Disease / Second Edition. – New York, 2000. – P. 56-68.
20. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P.1383-1389.
21. Tonkin A. The metabolic syndrome – a growing problem // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 6. – P. 37-42.

\*\*\*