

Силуянов В.В.,  
Гомельский государственный университет, Гомель, Беларусь

## Применение симвастатина в амбулаторных условиях у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

Поступила в редакцию 7.12.2011 г.

### Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение метаболической и клинической эффективности, а также безопасности ингибитора фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы Симвалип-ЛФ, представляющего собой симвастатин (производство СООО «Лекфарм», Республика Беларусь) у пациентов высокого риска с СД2 и АГ в амбулаторных условиях. В исследование было включено 40 пациентов (28 женщин и 12 мужчин) с СД2 и АГ в возрасте от 32 до 54 лет (средний возраст –  $45,2 \pm 6,2$  года). В течение 3 месяцев пациентам в дополнение к получаемой терапии назначался Симвалип-ЛФ в суточной дозе 20 мг. В период исследования (исходно, через 1 и 3 месяца) определяли содержание липидов крови (ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, нелПВП), рассчитывали коэффициент атерогенности (КА). У пациентов, не достигших целевого уровня липидов, через 2 месяца суточная доза препарата Симвалип-ЛФ увеличивалась до 40 мг. Безопасность проводимой терапии осуществляли с помощью мониторинга активности ферментов печени (АСТ, АЛТ), КФК, билирубина. Лечение препаратом Симвалип-ЛФ уже через месяц привело к достоверному снижению всех показателей липидного спектра. Доказана отчетливая гиполипидемическая активность, хорошая переносимость и безопасность отечественного препарата Симвалип-ЛФ в суточной дозе 20–40 мг при лечении дислипидемии у пациентов с СД2 и АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистый риск, Симвалип-ЛФ, симвастатин.

В настоящее время в мире наблюдается развитие двух неинфекционных пандемий – артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета 2 типа (СД2).

Распространенность АГ в экономически развитых странах составляет от 25 до 40%. По данным Международной диабетической федерации, в 2010 г. во всем мире насчитывалось 285 млн больных СД, а по

прогнозам, менее чем через 20 лет количество лиц с СД возрастет до 439 млн [1]. Примерно 90% популяции пациентов с СД имеют СД2 [2]. В то же время, по данным различных эпидемиологических исследований, истинная численность СД значительно превышает официально зарегистрированную в несколько раз [3]. Высокая распространенность СД2 объясняется тем фактом, что пожизненный риск (lifetime risk) его развития составляет, по разным оценкам, до 30–40%, то есть СД2 развивается у каждого 3–4 из 10 взрослых лиц старше 25–30 лет [4, 5]. По данным американских экспертов, в США за период с 1999 по 2004 г. 40% взрослого населения страдали АГ и не менее 60% было больных СД [3].

Распространенным явлением в клинической практике является сочетание СД2 и АГ. АГ встречается у больных СД2 по меньшей мере в 2 раза чаще, чем у пациентов без СД2 [6]. У лиц с СД2 АГ встречается в примерно в 80% случаев, а среди пациентов с АГ около 50% имеют различные нарушения обмена глюкозы, среди которых СД2 составляет 8–10% [7, 8].

Как СД2, так и АГ являются наиболее значимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Относительный риск смерти у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе повышен на 30%, у лиц с недиагностированным СД – на 80% и у лиц с поставленным диагнозом СД относительный риск смерти увеличивается в 2,8 раза по сравнению с лицами, не имеющими СД [9].

Атеросклероз у больных сахарным диабетом развивается в среднем на 8–10 лет раньше, чем в недиабетической популяции.

К факторам риска ускоренного развития атеросклероза у лиц с СД относятся: дисфункция эндотелия, гиперактивность тромбоцитов, увеличенная пролиферация клеток и межклеточного матрикса после повреждения артерий, нарушение фибринолиза и тенденция к тромбообразованию, нарушения липидного обмена, увеличенная эндогенная оксидантная активность, генетические нарушения (мутация гена PPAR- $\gamma$ ) [10]. К специфическим факторам риска развития атеросклероза при СД2 относятся гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [11].

Одним из основных факторов развития атеросклероза при СД2 является нарушение липидного обмена. У больных СД2 дислипидемия часто сопровождается количественными и качественными нарушениями содержания липидов и липопротеидов крови. Для СД2 характерно повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), апо В и снижение (менее 1,0 ммоль/л) содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [12]. При СД2 преобладают мелкие плотные частицы ЛПНП, которые обладают высоким атерогенным потенциалом, поскольку они быстрее проникают через стенку сосудов. Показано, что даже небольшое повышение ЛПНП значительно увеличивает сердечно-сосудистый риск. Согласно результатам исследования URRDS, повышение содержания ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к возрастанию риска возникновения ИБС в 1,57 раза [13]. При СД2 размеры и плотность частиц ЛПНП в значительной степени зависят от уровня ТГ. При гипертриглицеридемии содержание атерогенных и более плотных частиц повышается, а гликированные ЛПНП более склонны к окислительной модификации [14]. Уровень ТГ у больных СД2 часто остается

повышенным даже при нормализации гликемии. Это связано с тем, что инсулинорезистентность при СД2 приводит к увеличению содержания свободных жирных кислот в печени и повышению количества липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), содержащих большое количество ТГ [15]. Показана прямая зависимость между уровнем ТГ и риском возникновения ИБС и атеросклероза у больных СД2. Содержание ТГ может иметь большую прогностическую ценность в отношении развития коронарного атеросклероза, чем другие факторы риска.

Важное значение в отношении развития атеросклероза у пациентов СД2 имеет снижение ЛПВП. Уменьшение уровня ЛПВП менее 0,9 ммоль/л сопровождается четырехкратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии [16]. Снижение ЛПВП имеет место как при впервые выявленном СД2, так и у пациентов с уже диагностированным СД2, получающих комплексную терапию, включающую в себя диету, пероральные гипогликемические препараты или инсулин.

АГ, являясь одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так же часто сочетается с нарушениями липидного обмена. Сочетание АГ и дислипидемии встречается, по разным данным, в 55–58%, причем чаще у мужчин [17,18].

СД2 и АГ – два взаимосвязанных заболевания, которые обладают мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным одновременно на несколько органов-мишеней: сердце, сосуды мозга и сетчатки, почки. Риск развития инфаркта миокарда при сочетании АГ и СД2 возрастает в 5 раз, при этом смертность после перенесенного инфаркта увеличивается в 6 раз. Риск развития острого нарушения мозгового кровообращения при сочетании СД2 и АГ возрастает в 8 раз. Сочетание трех факторов риска (АГ, СД2 и дислипидемия) увеличивает добавочный риск сердечно-сосудистых заболеваний на 53%. По литературным данным, применение статинов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском способствует снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 25–35%, что приводит к достоверному уменьшению общей смертности. У больных СД и метаболическими нарушениями гиполлипидемическая терапия снижает общий риск сердечно-сосудистых осложнений на 6–10% эффективнее, чем у лиц без СД [19].

Эффективность статинов в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 продемонстрирована в целом ряде крупных исследований.

По результатам исследований 4S, снижение ЛПНП сопровождалось уменьшением риска коронарных событий как у больных с СД, так и без него, причем риск коронарной смерти и инфаркта миокарда снизился на 55%, а у лиц без СД – на 32% [20]. Еще одно крупное исследование HPS доказало эффективность применения статинов у больных с СД2 и без ИБС. В данном исследовании применение симвастатина по сравнению с плацебо статистически значимо снизило коронарную смертность на 20%, а частоту развития первого нефатального инфаркта миокарда – на 37% [21].

Исследование CARDS, включавшее в себя только пациентов с СД2, показало снижение на 37% частоты развития острых коронарных событий, инсульта или операции реваскуляризации миокарда при применении аторвастатина [21].

Целью настоящего исследования явилось изучение метаболической и клинической эффективности, а также безопасности ингибитора фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы Симвалип-ЛФ, представляющего собой симвастатин (производство ООО «Лекфарм», Республика Беларусь), у пациентов высокого риска с СД2 и АГ в амбулаторных условиях.

Другие исследования с различными статинами (CARE, AFCAPS/TECAPS, LIPID, LIPS, GREACE) подтвердили эффективность применения данных препаратов в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 40 пациентов (28 женщин и 12 мужчин) с СД2 и АГ в возрасте от 32 до 54 лет (средний возраст –  $45,2 \pm 6,2$  года). Длительность СД2 составляла от 1 года до 18 лет (в среднем  $8,2 \pm 2,2$  года), а АГ – от 3 до 15 лет (в среднем  $7,5 \pm 3,2$  года). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

В исследование не включались больные с сердечной недостаточностью, с СД в стадии декомпенсации, с нарушением функции печени и почек, с острым нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, с повышенными уровнями аспартатаминотрансминазы (АСТ), аланинаминотрансминазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК) на 50% выше верхней границы нормальных значений, а также лица, принимавшие любые гиполипидемические препараты в сроки менее 1 месяца до включения в исследование.

По поводу АГ пациенты принимали следующие препараты: ингибиторы АПФ – 38 человек, блокаторы рецепторов к ангиотензину II – 2 пациента, антагонисты кальция – 26 больных, вазоактивные диуретики – 18 человек. По поводу СД2 все пациенты принимали таблетированные антидиабетические препараты.

В течение 3 месяцев пациентам в дополнение к получаемой терапии назначался «Симвалип-ЛФ» в суточной дозе 20 мг. В период исследования (исходно, через 1 и 3 месяца) определяли содержание липидов крови (ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, неЛПВП), рассчитывали коэффициент атерогенности (КА). У пациентов, не достигших целевого уровня липидов, через 2 месяца суточная доза препарата Симвалип-ЛФ увеличивалась до 40 мг.

**Таблица 1**  
Клиническая характеристика больных с СД2 и АГ (n=40)

Параметр	Значение параметра
Число пациентов	40
Мужчины	12 (30%)
Женщины	28 (70%)
Возраст, годы	$45,5 \pm 6,2$
Длительность течения СД2	$8,2 \pm 2,2$
Длительность АГ, годы	$7,5 \pm 3,2$
АГ 1 степени	8 (20%)
АГ 2 степени	20 (50%)
АГ 3 степени	12 (30%)
Ожирение 1–2 степени	15 (37,5%)
Средняя доза Симвалип-ЛФ	$35,8 \pm 1,2$



Безопасность проводимой терапии осуществляли с помощью мониторинга активности ферментов печени (АСТ, АЛТ), КФК, билирубина. Повышение значений АСТ, АЛТ, КФК более чем в 3 раза являлось основанием для прекращения приема препарата. Также проводилась динамика содержания мочевины, мочевой кислоты, креатинина.

Для исследования показателей липидного спектра пробы крови из локтевой вены брали натощак спустя 12 часов после приема пищи. Содержание общего холестерина (ОХ), ТГ и ЛПВП определяли на аппарате SOLAR наборами реактивов отечественного производства. Уровень ЛПНП определяли по формуле Friedwald:  $ЛПНП = ОХ - (ТГ : 2,2 + ЛПВП)$ . ЛПОНП рассчитывали по формуле:  $ЛПОНП = ТГ : 2,2$ . КА рассчитывали по формуле Климова А.Н.:  $КА = (ОХ - ЛПВП) : ЛПВП$ . нЛПВП определялся по разнице концентрации ОХ и ЛПВП.

Целевыми уровнями липидов считались следующие значения в ммоль/л:

ОХ < 4,5; ЛПНП < 1,8; ЛПОНП < 0,65; нЛПНП (целевой уровень ЛПВП + 0,81) < 2,61; ТГ < 1,7; ЛПВП > 1,15.

При обработке полученных данных использовались методы вариационной статистики с определением следующих статистических показателей: М – максимальное значение, m – минимальное значение, sigma – среднее значение признака. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . По результатам вычислений для всех показателей вычисляли критерий t-Стьюдента. Различия считались достоверными при  $P < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние арифметические значения содержания липидов в сыворотке крови пациентов и их изменения в процессе лечения представлены в таблице 2.

Нарушение липидного обмена у больных СД2 и АГ исходно было обусловлено значительным повышением концентрации ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, умеренным повышением уровня ТГ и снижением ЛПВП. В связи с европейскими рекомендациями 2011 года для анализа липидов с целью оценки сердечно-сосудистого риска также определяли уровень холестерина нЛПВП, количество которого является важным показа-

**Таблица 2**  
Влияние препарата Симвалип-ЛФ на показатели липидного обмена у больных с СД2 и АГ (n=40)

Показатель, ммоль/л	Исходно	1 месяц	3 месяца
ОХ	5,90±0,91	4,50±0,76 (-23,7%)*	4,40±0,82 (-25,4%)*
ЛПНП	3,95±0,28	2,62±0,26 (-33,6%)*	2,50±0,83 (-36,7%)*
ЛПОНП	0,90±0,32	0,72±0,29 (-20,0%)*	0,70±1,18 (-22,2%)*
ЛПВП	1,05±0,35	1,16±0,28 (+10,4%)*	1,2±0,30 (+14,2%)*
нЛПВП	4,85±0,56	3,34±0,44 (-31,1%)*	3,20± (34,0%)*
ТГ	2,0±0,71	1,60±0,65 (-20,0%)*	1,56±0,50 (-22,0%)*
КА	4,61±0,19	2,87±0,9 (-37,7%)*	2,66±0,8 (-42,2%)*

Примечание:

\*  $P < 0,05$  по сравнению с исходными показателями.

телем при гипертриглицеридемии, сочетающейся с СД, метаболическим синдромом [23]. Содержание неЛПВП исходно было повышенным ( $4,85 \pm 0,56$  ммоль/л).

Лечение препаратом Симвалип-ЛФ уже через месяц привело к достоверному снижению всех показателей липидного спектра: ОХ на 23,7%; ЛПНП на 33,6%; ЛПОНП на 20%; неЛПВП на 31,1%; ТГ на 20%. Содержание ЛПВП увеличилось на 10,4%. Значение КА снизилось на 37,7%.

Учитывая, что через 1 месяц лечения препаратом Симвалип-ЛФ в суточной дозе 20 мг целевого уровня ЛПНП достигли 9 человек (22,5%), доза препарата была увеличена до 40 мг у 31 пациента. После коррекции средняя суточная доза Симвалип-ЛФ составила 35,5 мг. Терапия в указанном режиме продолжалась 2 месяца, что к концу исследования привело к достоверному снижению ОХ на 25,4%; ЛПНП на 36,7%; ЛПОНП на 22,2%; неЛПВП на 34,7%; ТГ на 22%. КА понизился на 42,2%, а содержание ЛПВП повысилось на 14,2%.

Полученные данные о лечении с применением препарата Симвалип-ЛФ в суточной дозе 20–40 мг частично сопоставимы с результатами различных исследований с использованием оригинального симвастатина в аналогичных дозировках. Так, в подгруппе лиц с СД2 в исследовании 4S среднее снижение уровня ЛПНП составило 35%, ТГ – 10%, а содержание ЛПВП увеличилось на 8% [20]. В исследовании HPS при лечении лиц с СД2 симвастатином в суточной дозе 40 мг среднее снижение ЛПНП было 29%, ТГ – 14% при повышении ЛПВП на 3% [21]. В настоящем исследовании получен более высокий прирост содержания ЛПВП – 14,2% по сравнению с исследованиями 4S и HPS – 8% и 3% соответственно, что можно объяснить не столь низким исходным уровнем ЛПВП – 1,05 ммоль/л.

Целевой уровень ЛПНП – 1,8 ммоль/л был достигнут у 25 больных (62,5%). У 10 пациентов (25%) целевой уровень ЛПНП не был достигнут, но содержание его снизилось более чем на 10%, в 5 случаях (12,5%) концентрация ЛПНП снизилась менее чем на 10%.

НеЛПВП характеризуют уровень холестерина обоих атерогенных классов липопротеинов – ЛПНП и ЛПОНП. Учитывая, что неЛПВП рассматриваются как более сильный предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2, целесообразно добиваться снижения его уровня до целевых значений у данной категории пациентов. В настоящем исследовании целевой уровень неЛПВП был достигнут у 26 пациентов (65%).

Число больных, достигших целевых уровней ЛПВП и ТГ, составило 32 (80%) и 31 (77,5%) соответственно.

Безопасность проводимой терапии препаратом Симвалип-ЛФ контролировалась как клинически (подробный осмотр больного при каждом визите, опрос на предмет появления новых жалоб и симптомов), так и лабораторными показателями (определение активности ферментов КФК, АСТ, АЛТ, а также содержание билирубина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты). Динамика проведенных биохимических исследований, позволяющих судить о переносимости и безопасности препарата Симвалип-ЛФ, приведена в таблице 3.

Как видно из приведенной таблицы 3, достоверных изменений в уровне трансаминаз до лечения и в процессе лечения препаратом



**Таблица 3**  
Динамика биохимических показателей крови у пациентов с СД2 и АГ в процессе лечения препаратом Симвалип-ЛФ

Показатель	Исходно	1 месяц	3 месяца
АСТ, ед/л	24,8±2,4	22,4±2,8	26,8±4,8
АЛТ, ед/л	28,2±4,8	26,4±4,2	30,2±2,0
КФК, ед/л	96,4±28,2	136,2±24,8*	152,8±18,7*
Мочевая кислота, ммоль/л	0,36±0,08	0,32±0,006	0,28±0,16
Мочевина, ммоль/л	6,7±0,6	7,2±0,6	7,1±0,2
Креатинин, мкмоль/л	0,084±0,002	0,082±0,004	0,092±0,008
Билирубин, мкмоль/л	14,8±0,6	16,6±0,8	15,0±0,6

Примечание:

\* P<0,05 по сравнению с исходными показателями.

Симвалип-ЛФ не выявлено. Бессимптомное повышение АСТ в 1,5 раза и АЛТ в 2 раза имело место в двух и одном случае соответственно. Отмечено достоверное повышение КФК, но оно не выходило за пределы нормальных значений. В двух случаях зафиксировано повышение уровня КФК на 25% выше верхнего предела нормальных значений. Достоверно значимых изменений показателей мочевины, креатинина, билирубина не выявлено.

Одним из независимых предикторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является повышенный уровень мочевой кислоты. Гиперурикемия имеет место как при АГ [24, 25], так и при СД2 [26]. Показана возможность достоверного снижения содержания мочевой кислоты при применении препарата Симвалип-ЛФ [27]. В данном исследовании содержание мочевой кислоты в процессе лечения снизилось недостоверно: 0,36±0,08 исходно и 0,28±0,16 ммоль/л после лечения.

Переносимость препарата Симвалип-ЛФ была хорошей. Серьезных побочных действий не отмечалось. У 2 пациентов имели место умеренно выраженные диспептические расстройства, которые не потребовали отмены препарата. Ни один из 40 пациентов не прекратил лечение из-за нежелательных побочных эффектов.

Не было обнаружено влияние препарата Симвалип-ЛФ на показатели углеводного обмена и его взаимодействие с получаемыми пациентами гипотензивными и гипогликемическими препаратами.

## ■ Выводы

1. Отечественный препарат Симвалип-ЛФ в суточной дозе 20–40 мг обладает отчетливой гиполлипдемической активностью при лечении дислипидемии у пациентов с СД2 и АГ.
2. Симвалип-ЛФ обладает хорошей переносимостью и безопасен при длительном применении у лиц с СД2 и сопутствующей АГ и может применяться для коррекции нарушений липидного обмена у данной категории больных.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucosetolerance>. Assesed December.2009.15.
2. Смирнов, В.В., Мавричева, И.С., Гаврилова, А.Е. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом. Лечащий врач. – 2009. – № 11. – С. 2–7.
3. Сайгитов, Р.Т., Глезер, М.Г. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: эпидемиология, прогноз и тактика антигипертензивной терапии. Consilium medicum. – 2009. – № 1. – С. 44–51.
4. Cartenser, B., Kristensen, J.K., Ottosson, P et al. The Danish National Diabetes Register:trends in incidence, prevalence and mortality. Diabetologia. – 2000. – № 5(12). – P. 2187–2196.
5. Magliano, D.J., Shaw, J.E., Shrtreed, S.M. et al. Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes. Diabetologia. – 2008. – № 51 (12). – P. 2179–2186.
6. Шилов, А., Мельник, М., Авшалуев, А. и др. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Врач. – № 5. – С. 28–31.
7. Демидова, Т.Ю., Аметов, А.С., Смагина, Л.В. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с артериальной гипертензией. Обзоры клинической кардиологии. – 2006. – № 4. – С. 21–29.
8. Глезер, М.Г. Бета-адреноблокаторы в лечении пациентов с артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом 2 типа. – М.: ООО «Медиком», 2011. – 16 с.
9. Джанашия, П.Х., Мирина, Е.Ю. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции. Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. – № 11. – С. 1561–1566.
10. Ярек-Мартынова, И.Р., Шестакова, М.В. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом. Cardiosomatika. – 2010. – № 1. – С. 46–50.
11. Оганов, Р.Г., Лепехин, В.К., Фитисов, С.Б. и др. Качество профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторных условиях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7. – С. 9–11.
12. Арутюнов, Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? Сердце. – 2004. – Т 3. – № 1. – С. 36–40.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group «Effective blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. – 1998. – № 352. – P. 854–865.
14. Джанашия, П.Х., Мирина, У.Ю. Глюкофажпрофилактика сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете. Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. – № 18. – С. 1113–1117.
15. Дислипидемия при сахарном диабете, пути коррекции. Пособие для врачей под редакцией И.И. Дедова. – М., 2006. – 25 с.
16. Laakso, M. Epidemiology of Diabetes Dislipidemia. Diabetes Rev. – 1995. – № 3. – P. 408–422.
17. Кобалава, Ж.Д., Толкачева, В.В. Обоснование и эффективность комбинированной и антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертензией. Consilium medicum. – 2006. – № 11. – С. 1–7.
18. Кухарчук, В.В. Артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена и атеросклероз. Руководство по артериальной гипертензии под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой. – М.: МедиаМедика, 2005. – 784 с.
19. Мамедов, М.Н., Строева, М.В., Видова, Т.Э., Концевая, Т.Б. Оценка клинической эффективности и безопасности симвастатина у пациентов с гиперлипидемией и метаболическими нарушениями: результаты многоцентрового исследования. Фарматека. – 2005. – № 5. – С. 69–76.
20. Pyorala, K., Pedersen, T.R., Kjekshus, J. et al. Cholesterol Lowering with Simvastatin improves Prognosis of Diabetic Patients; a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4 S). Diabetes Care. – 1997. – № 20. – P. 614–620.



21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol-lowering with Simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. – 2003. – № 61. – P. 2005–2016.
22. Colhoun, H.M., Betteridge, D.S., Dyrrington, P.N. et al. on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. – 2004. – № 364. – P. 685–696.
23. Бубнова, М.Г. Ведение больных с дислипидемией в клинической практике в соответствии с Европейскими рекомендациями 2011 года. *КардиоСоматика*. – 2011. – № 3. – С. 82–88.
24. Кобалава, Ж.Д., Толкачева, В.В. Мочевая кислота – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Урикозурический потенциал лозартана. *Клиническая фармакология*. – 2011. – № 3. – С. 1–9.
25. Силуянов, В.В. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью. Материалы научно-практической конференции сотрудников Гомельского государственного медицинского института. – 1998. – С. 63–65.
26. Силуянов, В.В. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови у больных сахарным диабетом. Экологические проблемы Полесья и сопредельных территорий. Материалы 2-й Международной научной конференции. – Гомель. – 2000. – С. 167–170.
27. Янковская, Л.В., Гончар, К.В., Кежун, Л.В. Использование симвастатина у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с артериальной гипертензией. *Медицинские новости*. – 2011. – № 6. – С. 37–40.