

## ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ: ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ

**I.I.Єрмакович, В.А.Чернишов, Ю.В.Корж\***

Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України  
Національний фармацевтичний університет\*

*Ключові слова:* статини; фібратори; якість життя; фармацеекономіка

Висвітлений вплив сучасної гіполіпідемічної терапії на якість життя хворих на коронарний атеросклероз з позиції доказової медицини з урахуванням впливу на цей показник побічних ефектів гіполіпідемічних препаратів. Із сучасних гіполіпідемічних препаратів увагу приділено найбільший поширенням класам — статинам і фібраторам. Представлені гіполіпідемічні властивості цих препаратів, їхні механізми дії, динаміка окремих показників ліпідного обміну під впливом лікування. На підставі результатів тривалих багатоцентрових досліджень обговорюється вплив гіполіпідемічної терапії на прогноз життя хворих. Наведені дані про вплив гіполіпідемічних засобів на чутливість периферичних тканин до інсулулу та їх ефективність у первинній і вторинній профілактиці серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет II типу. Певне місце в огляді відведено плейотропним ефектам статинів і фібраторів, їх ролі в покращенні якості життя хворих. Також висвітлені найбільш важливі побічні ефекти гіполіпідемічної терапії, які можуть знижувати якість життя пацієнтів. Продемонстровані фармацеекономічні переваги ефективності гіполіпідемічних засобів порівняно з іншими втручаннями при лікуванні атеросклерозу та його ускладнень. Розглянуте питання оптимальності вибору гіполіпідемічних засобів з точки зору фармацеекономіки.

На теперішній час порушення ліпідного обміну вважаються визначним фактором ризику атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС), а підвищення вмісту холестерину (ХС) у складі ліпопротеїдів низької щільноти (ЛПНЩ) є однією із основних причин розвитку атеросклеротичного ураження та ІХС [16]. Доведено існування тісного взаємозв'язку між середньою концентрацією загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові і смертністю від коронарної недостатності [13].

Як свідчать статистичні дані, більш ніж у 15% населення України виявляють хронічні форми ІХС [15], а хвороби системи кронообігу становлять 62% у структурі загальної смертності [21]. Отже, надзвичайно актуальним є засто-

сування гіполіпідемічних засобів у популяції населення України, де у віці від 40 до 60 років рівень ЗХС перевищує норму у 48,5% чоловіків і 56,3% жінок [12].

Медикаментозне лікування дисліпопротеїдемії (ДЛП) передбачає використання чотирьох груп препаратів [33]: секвестрантів жовчних кислот (холестирамін, колестітопол), нікотинової кислоти (ніацин, ендурацин), фібраторів (гемофіброзил, безафібрат, фенофібрат, ципрофібрат), інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглютарил коензим А (ГМГ-КоА) редуктази-статинів (ловастатин, симвастатин, флувастиatin, правастатин, аторвастиatin і новий препарат “Розувастатин”, який найбільш активно блокує ГМГ-КоА редуктазу) [23].

Інгібітори ГМГ-КоА редуктази (статини) та похідні фіброевої кис-

лоти (фібратори) вважаються в усьому світі препаратами вибору в терапії атеросклерозу як за частотою і тривалістю використання, так і за ефективністю [34].

Статини відповідають вимогам до сучасних гіполіпідемічних препаратів: крім позитивного впливу на рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ і холестерину ліпопротеїдів високої щільноти (ХС ЛПВЩ) вони здатні знижувати вміст плазмових тригліциридів (ТГ). Статини належать до найбільш активних гіпохолестеринемічних засобів [10]. Основний механізм дії цих препаратів полягає у блокуванні активності ГМГ-КоА редуктази, що приводить до зменшення утворення ХС у клітинах печінки і супроводжується збільшенням кількості рецепторів до ЛПНЩ на поверхні печінкових клітин, внаслідок чого відбувається підвищена вибирання із крові частинок ЛПНЩ, а поряд з цим зниження ХС ЛПНЩ [17]. На тлі терапії статинами спостерігається зниження ХС ЛПНЩ в середньому на

**I.I.Єрмакович**— доктор мед. наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу популяційних досліджень Інституту терапії ім. Л.Т.Малої АМН України (м. Харків)

**Ю.В.Корж**— аспірант кафедри організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Випадки виникнення злоякісних новоутворень на тлі тривалої терапії статинами (у порівнянні з плацебо) [1]**

Наслідки	Різниця між статинами і плацебо (%)	95% конфіденціальний інтервал
Всі випадки нефатального раку	0	від -0,8 до 0,8
Всі випадки фатального раку	-0,1	від -0,7 до 0,4
Всі випадки раку	-0,1	від -1 до 0,7
Всі фатальні випадки	-1,5	від -2,8 до 0,2

25-40%, помірне підвищення ХС ЛПВЩ на 5-15% і зниження рівня ТГ — на 10-40%. Ефекти статинів є дозозалежними [18].

Крім гіпохолестеринемічного статини володіють додатковими, так званими плейотропними ефектами [29], котрі полягають у впливі на функцію ендотелію, у протизапальній, імунодепресивній, антиромботичній дії, гальмуванні проліферації гладком'язових клітин, оксидантного стресу, у впливі на апоптоз. Відомий також антиішемічний ефект цих препаратів [52], повідомляється і про можливі ефекти статинів у профілактиці пароксизмів миготливої аритмії [25]. Здатність окремих статинів (ловастатину і симвастатину) знижувати насичення жовчі холестерином дозволяє використовувати їх для розчинення холестеринових каменів [38].

У теперішній час найбільш огрунтованим вважається застосування статинів [2, 3, 7], для яких доведено сприятливий вплив на прогноз (зниження серцево-судинної смертності на 30-40%). Як свідчать результати досліджень (AECAP, TexCAPS, WOSCOPS, 4S, CARE, LIPID, MIRACL, AVERT), застосування статинів призводить до зниження коронарної смертності на 25-40%, до зменшення ризику розвитку ішемічних проявів на 26-30%. Призначення хворим на IХС правастатину (CARE, 1996) і симвастатину (HPS, 2001) супроводжувалось зменшенням загальної і серцево-судинної смертності як у пацієнтів з підвищеним, так і з нормальним або дещо зниженим рівнем ХС.

Встановлено, що статини крім гіполіпідемічних ефектів здатні по-

крашувати чутливість периферичних тканин до інсулулу, що робить їх препаратами вибору в лікуванні ДЛП при цукровому діабеті (ЦД) [26]. У дослідженні WOSCOPS застосування правастатину приводило до зменшення частоти нових випадків ЦД на 30% [51]. Здатність покращувати чутливість периферичних тканин до інсулулу притаманна для аторвастатину [4] і розувастатину [28]. Позитивний вплив статинів на зниження смертності і ризик ускладнень від IХС у пацієнтів з ЦД доведено в дослідженнях 4S (1994), CARE (1996), (HPS, 2001), а ефективність первинної профілактики серцево-судинних змін у хворих на ЦД II типу — в дослідженні CARDS (2004) [19].

Є дані про зменшення на тлі терапії статинами ризику розвитку хвороби Альцгеймера і судинної деменції [32]. Застосування статинів вдвічі зменшує ризик остеопорозу і частоту переломів кісток, особливо у пацієнтів похилого віку [29].

Крім сприятливого впливу на якість життя, статини не позбавлені побічних ефектів, які можуть знижувати останню. Найбільш важливими побічними реакціями при лікуванні статинами вважаються гепатотоксичність і міопатії. Перша у вигляді трикратного підвищення печінкових трансаміназ реєструється менше ніж у 2% випадків і спостерігається упродовж перших 4-12 місяців лікування, що потребує відповідного лабораторного контролю [43]. Друга у вигляді міозиту/рабдоміолізу при монотерапії статинами реєструється приблизно в 0,1% випадків. Клінічними

проявами рабдоміолізу (розпаду поперечносмугастої м'язової тканини) є підвищення рівня креатинфосфокінази в 10 разів, м'язовий біль, слабкість, міоглобінємія, розвиток гострої ниркової недостатності [40]. У серпні 2001 р. фармацевтична компанія “Bayer” прийняла рішення припинити розповсюдження і продаж препарату “Церивастатин” (“Ліпобай”) в усіх країнах світу після реєстрації значної кількості випадків виникнення міопатій і рабдоміолізу. Відомо про 31 випадок смерті від рабдоміолізу хворих, які отримували ліпобай, причому в половині випадків пацієнти вживали ліпобай в комбінації з фібратором гемфіброзилом [31]. Імовірність міотоксичності статинів зростає при супутньому призначенні наступних лікарських засобів: циклоспорину, гемфіброзилу, нікотинової кислоти, еритроміцину, антибіотиків макролідів, імунодепресантів. Ниркова недостатність підвищує міотоксичність статинів [15].

У низці досліджень відмічене статистично вірогідне зростання частоти ракових захворювань, зокрема, раку легенів у підгрупах хворих, які отримували статини. В одному з останніх досліджень PROSPER застосування правастатину у хворих похилого віку асоціювалося з вірогідним (на 25%) зростанням випадків захворювання на рак легенів [47].

Поряд з тим спеціальний аналіз ситуації з можливою онкогенною дією статинів показав, що такі окремі дослідження, як PROSPER — це лише “гра випадку”. Мета — аналіз серйозних досліджень статинів у понад 30 тисячах випадків спостереження середньою тривалістю більше 4 років, який однозначно показав (табл. 1), що в теперішній час немає жодних підстав для хвилювання: незаперечних даних про те, що статини спричиняють злоякісні новоутворення, не існує [1].

При зниженні рівня ХС за допомогою дієти або гіполіпідемічних препаратів виникає питання про те, чи є небезпечним суттєве зниження ХС у крові? Існують численні епідеміологічні досліджен-

Таблиця 2

**Вартість та економічні показники терапії статинами  
порівняно з іншими медичними витратами [1]**

Вартість / рік життя	Euro
Симвастатин (27,4 мг, 4S study)	419
Правастатин (WOSCOPS, CARE, LIPID)	765
Фатальний інфаркт міокарда	1505
Нефатальний інфаркт міокарда	5894
Балонна ангіопластика	6558
Аортокоронарне шунтування	11165
Нефатальний інсульт	13986

ня, в яких рівні ХС співставлялися зі смертністю з різних причин. У низці досліджень спостерігався зв'язок низького рівня ХС з підвищеною смертністю від раку, ризиком насильницької смерті та психічними розладами. Було з'ясовано, що цей зв'язок не носить причинно-наслідкового характеру, а скоріше обумовлений впливом інших факторів (паління, споживання алкоголю та ін.), поширеність і вираженість яких набагато вище у осіб, які потрапляють при статистичній обробці в нижній відрізок розподілення рівня ХС, або тим, що низький рівень ХС є наслідком певної патології [8]. Так, у людей з низьким рівнем ХС є багато інших захворювань (цироз печінки, алкоголь, онкологічні захворювання), і, очевидно, низький рівень ХС у цих осіб обумовлений патологією, яка виникла до початку дослідження. При тривалому ж спостереженні через 5 років виявляється лише пряма залежність між рівнем ЗХС і смертністю. Очевидно, що до цього часу пацієнти з тяжким придбанім захворюванням ще до дослідження вмиралі. Звідси випливає, що низький рівень ХС не є причиною захворювань, які привели до ранньої смерті хворих, а їх наслідком [20]. Цей висновок підкріплюється також даними про насиження клітин різних органів і тканин холестерином при його вмісті у крові набагато меншого “низького рівня”. Більше того, вміст ХС у клітинних мембраних є стабільним і не залежить від його рівня у крові, а в головному

мозку швидкість оновлення ХС є надзвичайно сповільненою [8].

Отже, у вигляді статинів лікарі отримували ефективний і безпечний засіб для стаціонарного та амбулаторного застосування, який увійшов до фармакопейних списків обов'язкових препаратів багатьох країн світу, а самі статини стали одними із найбільш популярних і призначуваних лікарських засобів.

Відображенням такого відношення до статинів, свідоцтвом розуміння важливості їх більш широкого використання стало феноменально швидке зростання їх застосування в клінічній практиці. Так, за даними досліджень EUROASPIRE I і II, які проводилися у 1996 і 2001 роках, усього за 5 років середня частота призначення статинів в Європі зросла в 5 разів — з 10,5% до 55,3% відповідно [36]. Причому статини продемонстрували рекордно великий приріст щорічних призначень.

Порівняльний фармакоекономічний аналіз лікування симвастатином і аторвастатином у 1999 р. був проведений в роботі X.Badio et al. [27]. Робота проводилася в 10 країнах Європи упродовж одного року з дотриманням усіх правил світового стандарту (двійний сліпий метод, рандомізація та ін.). Загальна вартість лікування за перші 16 тижнів у групі хворих, які лікувались аторвастатином, була на 33% вище, ніж у групі, де хворі отримували симвастатин. Після підвищення дозування статинів до 20 мг/добу загальна вартість річного лікування

у групі симвастатину виявилася суттєво нижчою, ніж у групі аторвастатину: 429 євро проти 538 євро на хвого відповідно. За своєю економічністю терапія статинами має очевидні переваги перед витратами на лікування серцево-судинних явищ або хірургічні втручання (табл. 2).

На сьогодні доведено, що підвищений рівень ТГ має зв'язок з розвитком і прогресуванням атеросклерозу. Це обумовлено сповільненням катаболізму ТГ-насичених частинок ліпопротеїдів, підвищеним накопиченням в них ефірів ХС, збільшенням шансів цих частинок на фагоцитоз макрофагами, тісним метаболічним зв'язком між гіпертригліцидемією (ГТГ) і низьким рівнем ХС ЛПВЩ [14].

Підвищення рівня тригліциридів на 1,0 ммоль/л призводить до збільшення відносного серцево-судинного ризику на 30% у чоловіків і на 80% у жінок. Похідні фіброліпопротеїди (фібрати) вважаються особливо ефективними в зменшенні рівня ТГ і у збільшенні вмісту ХС ЛПВЩ, але ж вони в менший мірі, ніж статини знижують рівень ХС ЛПНЩ [49].

Встановлено, що препарати цієї групи реалізують свою дію через PPAR-рецептори (receptor activated proliferator — активовані рецептори проліфератора пероксисом), які беруть участь у перепрограмуванні експресії генів, залучених у процесі ліпідного та вуглеводного обмінів [6, 12]. Через структуру PPAR фібрати діють не менше, ніж на 4 основні гени, що контролюють ліпідний обмін, а саме на гени аполіпопротеїдів (Апо) А-I, А-II, С-III і ген ліпопротеїдліпази (ЛПЛ). Це призводить до підвищення вмісту Апо А-I у складі ЛПВЩ, синтезу ЛПЛ, а також ферментів, які беруть участь у β-окисненні ТГ і жирних кислот, до зменшення продукції печінкою Апо С-III, який входить до складу ліпопротеїдів, насижених ТГ (ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і проміжної щільності). Під впливом фібратів нормалізується катаболізм та внутрішньосудинне ремоделювання ЛПДНЩ з їх пере-

важним перетворенням на рецептор-активні ЛПНІЩ і зменшенням найбільш атерогеної субстанції ЛПНІЩ — малих за розміром щільних частинок [22]. Важливий механізм дії фібратів — вплив на рівень післяхарчових ліпідів; в основі цього механізму лежать зменшення концентрації Апо С-ІІІ та активація ЛПЛ [50]. В літературі є повідомлення про те, що безафібрат, етофібрат і фенофібрат зменшують інсулуїно-резистентність шляхом впливу на активність Δ-5-десатурази і збільшення кількості частки ненасичених жирних кислот у скелетних м'язах [5, 48].

Показаннями до призначення фібратів є [37]:

1. Дуже високі рівні ТГ (більш ніж 4,5 ммоль/л).
2. Рівень ТГ 2,3-5,6 ммоль/л (при цільовому значенні ХС ЛПНІЩ) для зниження концентрації нелПВІЩ ХС, зокрема ХС ЛПДНІЩ.
3. Ізольвана гіпоальфаолестеринемія (знижений рівень ХС ЛПВІЩ) у хворих на ІХС або з її еквівалентами.

Терапія фібратами дозволяє знибити рівень ТГ на 20-50%, що супроводжується підвищеннем ЛПВІЩ на 5-20%, спостерігається зниження ЛПНІЩ на 10-20% [11, 18].

Серед ліпідних ефектів фібратів слід відзначити покращення функції судинного ендотелю, зниження рівнів фібриногену та сечової кислоти, зниження секреції інгібітора активатора плазміногену, посилення синтезу активатора плазміногену, протизапальний ефект.

Відповідно до Європейського Консенсусу по використанню фібратів при лікуванні ДЛП і ІХС ці засоби виступають препаратами вибору в лікуванні ГТГ та змішаної ДЛП [12].

Клофібрат і гемфіброзил у первинній профілактиці атеросклерозу продемонстрували здатність вірогідно зменшувати частоту випадків інфаркту міокарда на 20 і 35% відповідно (Кооперативне дослідження ВООЗ і Хельсінське дослідження) [24].

Декілька контрольних клінічних досліджень з використанням

фібратів було присвячено вторинній профілактиці атеросклерозу. З ранніх робіт слід згадати Стокгольмське дослідження, в якому застосувалася комбінація клофібрату з нікотиновою кислотою, що супроводжувалось вірогідним зниженням кількості фатальних інфарктів міокарда на 28% [49]. У дослідженні BECAIT з ангіографічним контролем призначення безафібрату приводило до сповільнення прогресування коронарного атеросклерозу за рахунок стенозів середнього ступеня (20-50%), чим пояснювалась низька частота коронарних порушень на тлі терапії безафібратором [35]. У дослідженні LOCAT серед пацієнтів з аортокоронарним шунтуванням в анамнезі, яким призначився гемфіброзил, не встановлено вірогідного зменшення частоти коронарних порушень через 32 місяці лікування [39]. У дослідженні VA-HIT із застосуванням гемфіброзилу відносний ризик серйозних серцево-судинних порушень знижувався в цілому на 22% ( $p=0,006$ ). У цьому дослідженні знайдено невірогідне зниження загальної смертності на 11% [46]. У дослідженні ВІР застосування безафібратору привело до вірогідного зниження ризику серцево-судинних порушень на 40%. В цьому дослідженні знайдено причинно-наслідковий зв'язок між загальною смертністю та підвищеними рівнями фібриногену і ТГ [30].

Фібрати не настільки добре і переконливо зарекомендували себе, як статини при лікуванні пацієнтів без діабету, але ж їх здатність підвищувати активність ЛПЛ, знижувати рівень ТГ, підвищувати концентрації ХС ЛПВІЩ, посилювати дію гіпоглікемічних препаратів, а також самостійно покращувати чутливість тканин до інсулуїну робить їх цінними в лікуванні діабетичної ДЛП [9]. У дослідженні HHS терапія гемфіброзилом знижувала ризик виникнення ускладнень ІХС у пацієнтів з ЦД на 68%, а в дослідженні VA-HIT — на 24% [41]. У дослідженні DAIS спостерігалося сповільнення прогресування коронарного атеросклерозу (за середнім

мінімальним просвітом судин) під впливом терапії фенофібратором у хворих на ЦД II типу на 40% [5].

Отже, узагальнюючи дані клінічних досліджень з використанням фібратів, необхідно зазначити, що на теперішній час існує мало даних про зниження серцево-судинної смертності на тлі терапії фібраторами і немає достовірних даних про те, що ці препарати знижують загальну смертність.

Клінічні дослідження із застосуванням гемфіброзилу, безафібратору і фенофібратору свідчать про безпечність тривалого (3-6 років) застосування цих препаратів та здатність дериватів фіброєвої кислоти при певних порушеннях ліпідного обміну чинити сприятливий клінічний вплив (вірогідно знижувати ризик коронарних порушень). Виражений ефект фібраторів по відношенню до зниження вмісту ТГ робить їх препаратами вибору у хворих з дуже високими вихідними рівнями ТГ, котрим загрожує розвиток панкреатиту і панкреонекрозу, але ці стани не асоціюються з підвищеним ризиком ІХС. Привабливий механізм дії фібраторів на молекулярному рівні поки що не знайшов клінічного втілення у зниженні загальної смертності у вже завершених дослідженнях із застосуванням цих гіполіпідемічних агентів (зниження загальної смертності в дослідженні VA-HIT на 11% не досягло статистичної значимості) [5].

Серед побічних ефектів фібраторів, які можуть погіршувати якість життя, найчастіше спостерігаються гастроінтестинальні симптоми у 5% хворих, які отримують фібратори (диспепсія з нудотою, біль у шлунку, підвищений ризик холелітіазу). Підвищення літогенності жовчі при застосуванні клофібратору і пов'язане з цим підвищення смертності від жовчно-кам'яної хвороби в Кооперативному дослідження ВООЗ з первинної профілактики атеросклерозу виявилося, можливо, основним фактором підвищення загальної смертності і суттєво знижило популярність клофібратору як гіполіпіде-

мічного засобу [24]. Останнім часом він майже не застосовується у клінічній практиці.

При призначенні фібратів можуть спостерігатися також шкірні симптоми (висип, сверблячка). Рідше реєструються скарги на запаморочення голови, головний біль, загальну слабкість [5].

Порушення функції печінки і міопатія не характерні для монотерапії фібратами, але ризик їх розвитку підвищується у випадку комбінації з іншими препаратами, особливо статинами. Фібрати посилюють дію варфарину [15].

З точки зору категорії “вартість-ефективність” фібрати до середини 90-х років вважались найбільш оптимальними засобами, які поступалися лише нікоти-

новій кислоті [45]. Ретроспективний аналіз контролюємих досліджень з використанням статинів дозволив зробити висновок, що застосування цих препаратів є економічно вигідним у первинній і вторинній профілактиці атеросклерозу [42]. Результати фармакоекономічного аналізу 7 клінічних досліджень фібратів, які проводились з 1971 р., свідчать про відсутність однозначних доказів того, що фібрати покращують виживаємість хворих, більше того, ці препарати можуть підвищувати ризик смерті від некоронарних причин [24]. Дієта і лікування фібратами не покращують виживаємості; витрати системи охорони здоров’я за категорією “вартість-ефективність” при цих втручаннях не скорочуються [44]. Аль-

тернативою в цих ситуаціях є статини, котрі перевершують фібрати як з клінічної, так і з економічної точки зору.

#### ВИСНОВКИ

1. Використання сучасних гіполіпідемічних препаратів (статинів і фібратів) дозволяє ефективно корегувати порушення ліпідного обміну, зменшувати ліпідне навантаження на судини, сповільнювати прогресування коронарного атеросклерозу, зменшувати частоту ускладнень і смертності при ІХС.

2. За фармакоекономічною ефективністю провідні позиції в гіполіпідемічній терапії займають статини, які продемонстрували переваги в первинній і вторинній профілактиці атеросклерозу порівняно з фібратами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. //Сердце. — 2004. — Т. 3, №3. — С. 146-149.
2. Амосова Е.Н. //Укр. кардіол. журн. — 2002. — №1. — С. 97-103.
3. Амосова Е.Н. //Укр. кардіол. журн. — 2002. — №6. — С. 13-18.
4. Бубнова М.Г. //Кардиология. — 2004. — №8. — С. 96-104.
5. Доборджгінідзе Л.М. //Кардиология. — 2004. — №3. — С. 87-93.
6. Доборджгінідзе Л.М., Грацианский Н.А. //Кардиология. — 2004. — №2. — С. 96-103.
7. Зимін Ю.В. //Кардиология. — 2003. — №4. — С. 74-83.
8. Климов А.Н. //Кардиология. — 1997. — №93. — С. 4-9.
9. Козлов С.Г., Лякишев А.А. //Кардиология. — 1999. — №8. — С. 59-67.
10. Кухарчук В.В. //Междунар. мед. журн. — 1998. — №4. — С. 12-15.
11. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. — С.Пб.: Наука, 2000. — 119 с.
12. Лутай М.И. //Укр. кардіол. журн. — 1999. — №1. — С. 81-84.
13. Лутай М.И. //Нова медицина. — 2003. — №4 (9). — С. 16-21.
14. Лутай М.И. //Укр. кардіол. журн. — 2004. — №1. — С. 22-33.
15. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. //Укр. кардіол. журн. — 2004. — №3. — С. 9-20.
16. Лутай М.И., Мітченко О.І., Смирнова І.П. //Нова медицина. — 2003. — №4 (9). — С. 50-59.
17. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Соболева В.В., Никулин Ю.А. //Междунар. мед. журн. — 1999. — №1. — С. 20-24.
18. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Бином, 2002. — С. 551-619.
19. Митченко Е.И. //Здоров’я України. — 2006. — №1-2 (134-135). — С. 28.
20. Сидоренко Б.А., Грацианский Н.А. //Кардиология. — 1996. — №6. — С. 97-104.
21. Смирнова І.П. //Нова медицина. — 2003. — №4 (9). — С. 22-25.
22. Соколов Е.И., Перова Н.В., Щукина Г.Н. //Кардиология. — 2005. — №10. — С. 91-96.
23. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. //Тер. архів. — 2003. — №2. — С. 81-84.
24. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. //Кардиология. — 2001. — №7. — С. 60-66.
25. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Востров В.М. //Кардиология. — 2005. — №7. — С. 87-91.

26. American Diabetes Association: Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes (Position Statement) //Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24 (Suppl I). — P. S58-S61.
27. Badio X., Russo P., Attanasio E. //Clin. Therap. — 1999. — Vol. 21. — P. 1788-1796.
28. Ballantyne C.M., Stein E.A., Paoletti R.P. //Am. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 91. — P. 25C-28C.
29. Bellosta S., Ferri N., Bernini F. et al. //Ann. Med. — 2000. — Vol. 32. — P. 164-176.
30. BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study //Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 21-27.
31. Bruno-Joyce J., Dugas J.M., MacCausland O.E. //Ann. Pharmacother. — 2001. — Vol. 35. — P. 1016-1019.
32. Callahan A. //Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 88 (Suppl. J.). — P. 33J-37J.
33. Cotto A.M. Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders. — Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. — 238 p.
34. Cotto A.M., Assman G., Carmena R. et al. The ILIB Lipid Handbooks for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease. Second Edition. — New York, 2000. — 248 p.
35. Ericsson C.G. //Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19 (Suppl. H.). — P. H37-H41.
36. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries //Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 995-1001.
37. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) //JAMA. — 2001. — Vol. 285, №19. — P. 2486-2497.
38. Farnier M., Davignon J. //Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82. — P. 3J-10J.
39. Frick M.H., Syvanne M., Nieminen M.S. et al. //Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 2137-2143.
40. Gemici G., Toprak A., Oktay A. //Am. J. Med. — 2001. — Vol. 110. — P. 742.
41. Haffner S.M. //Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 83. — P. 17F-21F.
42. Jacobson T.A. //Curr. Opin. Lipidol. — 1997. — Vol. 8. — P. 369-374.
43. Kreisberg R.A. Art and science of statin use. — Clin. Rev. Spring, 2000. — P. 47-51.
44. Montagne O., Vedel I., Durand-Zaleski I. //Clin.Ther. — 1999. — Vol. 21. — P. 2027-2037.
45. Reckless J.P.D. //Postgrad. Med. J. — 1993. — Vol. 69 (Suppl. 1). — P. S30-S33.
46. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. //N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 410-418.
47. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. //Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1623-1630.
48. Tenenbaum A., Montrö M., Fisman E.Z. et al. //Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 2032-2038.
49. Watts G.F., Dimitt S.B. //Curr. Opin. Lipidol. — 1999. — Vol. 10. — P. 561-574.
50. Weintraub M.S., Charach G., Grosskopf I. //Atherosclerosis. — 1998. — Vol. 141 (Suppl. S.). — P. S71-S75.
51. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin on plasma lipids and clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) //Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 1440-1445.
52. Yokoyama I., Monomura S., Otake T. et al. //Circulation. — 1999. — Vol. 100, №2. — P. 117-122.

Адреса для листування: 61039, м. Харків,  
пр. Постишева, 2а. Тел. (057) 772-90-66.  
Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України

Надійшла до редакції 26.06.2006 р.