

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА И ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

И.Д. Беспалова¹, В.В. Калюжин¹, Н.В. Рязанцева¹, Ю.А. Медянцев², И.А. Осихов¹, Б.Ю. Мурашев¹

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050 Томск; ²МУЗ Томская центральная районная больница

Цель исследования — в ходе 8-недельной терапии пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом, изучить плеiotропные эффекты аторвастатина и установить их взаимосвязь с динамикой показателей качества жизни (КЖ).

Материал и методы. Проведено 8-недельное открытое проспективное исследование, в которое включили 36 пациентов с гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с метаболическим синдромом. Наряду с полным клиническим обследованием, принятым в специализированной кардиологической клинике, в ходе терапии аторвастатином изучали показатели КЖ с помощью опросника MOS SF-36 и оценивали плеiotропные эффекты терапии.

Результаты и обсуждение. Установлено, что 8-недельная терапия аторвастатином у пациентов с гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с метаболическим синдромом, в индивидуально подобранных дозах (от 20 до 40 мг/сут) не только способствует статистически значимому снижению атерогенных фракций холестерина и является безопасной, положительно влияет на углеводный и пуриновый обмен, снижает уровень лептина в сыворотке крови, но и обеспечивает положительную динамику показателей КЖ (субъективной оценки) по абсолютному большинству шкал опросника MOS SF-36.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; метаболический синдром; качество жизни; статины; маркеры воспаления.

PLEIOTROPIC EFFECTS OF ATORVASTATIN AND DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

I.D. Besspalova¹, V.V. Kalyuzhin¹, N.V. Ryazantseva¹, Yu.A. Medyantsev², I.A. Osikhov¹, B.Yu. Murashev¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Tomsk Central District Hospital, Russia

Aim. To study pleiotropic effects of atorvastatin during 8-week therapy of metabolic syndrome and estimate their relationship with dynamics of quality of life characteristics (QLC).

Material and methods. This 8-week study included 36 patients with stage II hypertensive disease associated with metabolic syndrome (MS). Comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination was supplemented by QLC assessment using the MOS SF-36 questionnaire.

Results. 8-week therapy of stage II hypertensive disease associated with metabolic syndrome using individually selected doses of atorvastatin (20 to 40 mg/d) significantly reduced atherogenic cholesterol fraction and serum leptin levels; it had positive effect on carbohydrate and purine metabolism and safely maintained positive dynamics of subjective assessment of most points of the MOS SF-36 questionnaire.

Key words: hypertensive disease; metabolic syndrome; quality of life; statins; inflammation markers.

Заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом (МС), в настоящее время являются ведущей причиной смерти в большинстве стран, в том числе в России. Ключевые компоненты МС (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия — АГ, дислипидемия), лежащие в основе развития и неблагоприятного течения патологии, доминирующей в структуре летальности в этих странах, а также катастрофического ухудшения качества жизни (КЖ), относятся к модифицируемым факторам риска развития заболеваний кардиоваскулярной системы [1—7]. При этом АГ является основным объектом терапевтических вмешательств [8], цель которых — предотвращение сердечно-сосудистых осложнений при сохранении у пациента удовлетворительного уровня КЖ.

Поскольку дислипидемия не только фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза, но и ключевое звено патогенеза других заболеваний — ангиопатии при сахарном диабете (СД) 2-го типа, желчно-

каменной болезни (ЖКБ), стеатоза печени — одним из принципов первичной и вторичной профилактики патологических процессов, объединенных рамками МС, является также медикаментозная коррекция гиперхолестеринемии и дислипидемии как ведущих предикторов неблагоприятного исхода [9—11]. Среди разных групп липидкорректирующих препаратов наиболее эффективными и популярными остаются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы (статины), радикально изменившие подход к первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) и поражений сосудов атеросклеротического генеза. Результаты контролируемых клинических исследований с использованием статинов свидетельствуют о том, что эти лекарственные средства, оказывая гиполипидемическое действие, снижают сердечно-сосудистую и общую смертность, улучшают КЖ и прогноз у больных ИБС и с атеросклерозом [9—12]. Современные положения о показаниях к применению статинов и целевых уровнях

Таблица 1. Статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи (r) показателей КЖ и клинико-лабораторных симптомов МС, а также маркеров воспаления у больных гипертонической болезнью с МС

Показатель	Шкала							
	GH	PF	RP	RE	SF	BP	VT	MH
Масса тела, кг	-0,276	-0,431	-0,376	-0,295	—	-0,427	-0,348	—
Индекс массы тела, кг/м ²	-0,264	-0,425	-0,393	-0,286	—	-0,392	-0,346	—
ОТ, см	-0,243	-0,477	-0,392	-0,292	—	-0,394	-0,346	—
ОБ, см	-0,216	-0,422	-0,401	-0,319	—	-0,361	-0,310	—
ОТ/ОБ	—	-0,284	—	—	—	—	—	—
АД, мм рт.ст.:								
систолическое	-0,296	-0,401	-0,220	—	—	-0,301	-0,385	—
диастолическое	—	-0,342	—	—	—	—	—	—
Глюкоза, ммоль/л	-0,309	-0,250	-0,207	—	—	-0,246	—	—
ТГ, ммоль/л	—	-0,243	-0,217	-0,226	—	-0,213	—	—
Фибриноген, г/л	—	-0,312	—	—	—	-0,251	—	—
Инсулин, мкМЕд/мл	—	-0,316	—	—	—	-0,265	—	—
Неоптерин, нмоль/л	—	-0,477	-0,420	—	—	-0,329	-0,341	-0,395
Лептин, нг/мл	—	-0,632	-0,541	-0,434	—	-0,460	-0,393	—
СРБ, мг/л	-0,306	-0,338	-0,342	-0,244	—	-0,401	-0,345	-0,264

Примечание. (—) — отсутствие статистически значимой корреляции.

липидов основаны на результатах завершённых хорошо организованных клинических исследований, в основном с использованием аторвастатина. Недавние испытания аторвастатина при ИБС и СД 2-го типа, в которых было достигнуто стойкое снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), предоставили широкий материал для подтверждения безопасности препарата. Вероятность развития угрожающих жизни побочных реакций при применении статинов даже у пожилых больных и у пациентов с полиморбидной патологией сопоставима с таковой при применении плацебо [9—15].

Большой интерес клиницистов и исследователей к указанной группе препаратов в последнее время обусловлен не столько гиполипидемической активностью, сколько открытием их плеiotропных (множественных) положительных эффектов, не связанных с основным действием. К таким эффектам относят противоаритмическое действие, повышение насосной функции сердца, противовоспалительное действие, стабилизацию и обратное развитие атеросклеротической бляшки и др. [16, 17]. При этом клиническое значение указанных эффектов изучено недостаточно.

Цель настоящего исследования — в ходе 8-недельной терапии у пациентов с МС изучить плеiotропные эффекты аторвастатина и установить их взаимосвязь с динамикой показателей КЖ.

Материал и методы

В 8-недельное открытое неконтролируемое исследование включили 36 пациентов (средний возраст $53,8 \pm 8,8$ года) с гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с МС (основная группа). Абсолютное большинство больных — 28 (77,7%) — составили женщины; длительность АГ на момент исследования колебалась от 3 до 25 лет. Диагноз МС устанавливали на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов [2]. Для этого определяли необходимый спектр клинических, лабораторных и инструментальных показателей, предусмотренный для пациентов этого профиля.

На момент первого обследования ни один из пациентов не получал гиполипидемической терапии. Всем

больным после предварительного исследования назначали аторвастатин (липримар — «Pfizer Inc.», США) в индивидуально подобранной дозе (от 20 до 40 мг/сут), достаточной для достижения целевого уровня липидов в крови, определяемого исходя из категории общего сердечно-сосудистого риска [9]. Клиническое обследование и лабораторные исследования у пациентов проводили дважды по специально разработанному протоколу (одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», регистрационный № 1707) до и после 8-недельной терапии аторвастатином.

Для оценки степени ожирения и характера распределения жира проведены измерения ряда антропометрических параметров: массы тела, роста, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), индекса массы тела и соотношения ОТ/ОБ. В стандартных условиях измерялось артериальное давление (АД).

На автоматическом биохимическом анализаторе АВХ Pentra 400 (Франция) в сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрацию глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ЛПНП и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), мочевой кислоты, лактата, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). С целью контроля за безопасностью медикаментозной терапии мониторировали концентрацию трансаминаз и креатинфосфокиназы (КФК). Концентрацию фибриногена определяли с помощью хронометрического метода Clauss на коагулометре (ООО «Технология-Стандарт», Барнаул), лептина, инсулина и неоптерина в сыворотке крови — с использованием метода иммуноферментного анализа с помощью наборов ELISA (США). Для диагностики инсулинорезистентности использована малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment — HOMA). Значения индекса HOMA-IR более 2,77 соответствуют инсулинорезистентности. Также до и после лечения производили оценку показателей КЖ с использованием опросника MOS SF-36 [18, 19].

Абдоминальное ожирение разной степени и дислипидемия той или иной степени выраженности выявлены у всех пациентов, почти у половины пациентов ($n = 17$) диагностирован СД 2-го типа легкой и средней степени

Таблица 2. Сравнительный анализ лабораторных показателей до и после 8-недельного лечения аторвастатином — Me (LQ; UQ)

Показатель	Контрольная группа (n = 18)	Основная группа (n=36)	
		до лечения	после лечения
Глюкоза, ммоль/л	5,28 (4,72; 5,58)	5,46 (4,8; 7,09)	5,64 (5,28; 6,34)
ОХС, ммоль/л	4,61 (3,62; 4,9)	5,79 (5,15; 6,3)*	4,85 (4,01; 5,63)**
ТГ, ммоль/л	0,67 (0,56; 0,76)	1,8 (1,22; 2,19)*	1,4 (0,99; 2,36)**
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (1,94; 2,96)	3,87 (3,3; 4,99)*	2,57 (2,07; 3,57)**
ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,29; 1,7)	1,32 (1,18; 1,61)	1,37 (1,25; 1,52)
Мочевая кислота, ммоль/л	185 (152; 217)	267 (210; 360)*	259 (219; 315)**
Аланинаминотрансфераза, ед/л	13 (10; 20)	22 (16; 31)*	28,5 (21; 34)**
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	18 (16; 24)	20 (18; 26)	21 (20; 24,5)
КФК, ед/л	97 (53; 149)	96 (68; 122)	99 (71; 123)
Лактат, ммоль/л	2,5 (2,1; 3,0)	3,36 (2,79; 4,1)*	2,96 (2,44; 3,7)**
СРБ, мг/л	0 (0;0,32)	2,35 (0,73; 8,14)*	1,38 (0,31; 4,18)**
Фибриноген, г/л	2,41 (2,0; 3,0)	3,4 (2,6; 3,9)*	3,45 (2,9; 4)
Неоптерин, нмоль/л	2,68 (2,26; 3,52)	3,90 (2,94; 7,38)*	3,40 (2,86; 4,84)**
Лептин, нг/мл	13,58 (6,03; 17,72)	45,48 (20,83; 87,11)*	38,47 (22,19; 68,05)**
Инсулин, мкМЕд/мл	8,39 (6,67;10,99)	18,86 (12,45;23,91)*	14,90 (12,035; 21,77)**
Индекс НОМА	2,03 (1,46; 2,73)	4,74 (3,33; 7,33)*	4,03 (3,15; 5,83)

Примечание. * — статистически значимые различия с показателями в контрольной группе, ** — статистически значимые различия показателей в основной группе до и после лечения.

тяжести. Все пациенты, страдающие СД 2-го типа средней степени тяжести ($n = 8$), принимали препараты из группы бигуанидов. Поскольку больные СД 2-го типа представляют собой группу высокого риска развития ИБС и других сосудистых осложнений, им был назначен аторвастатин в дозе 40 мг/сут, остальные пациенты получали аторвастатин в дозе 20 мг/сут.

Все пациенты в течение разного времени (в зависимости от продолжительности АГ) получали индивидуализированную комбинированную антигипертензивную терапию: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и диуретик ($n = 18$, 50%) либо β -адреноблокатор и диуретик ($n = 12$, 33,33%), либо блокатор медленных кальциевых каналов и диуретик ($n = 6$, 16,66%). При таком лечении у абсолютного большинства (94,4%) пациентов был достигнут целевой уровень АД, который поддерживался на всем протяжении исследования без необходимости в коррекции терапии.

В исследование не включали лиц с симптоматической АГ и с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев, сопоставимых с пациентами основной группы по гендерным и возрастным характеристикам.

Статистическая обработка полученных результатов проведена путем создания единой электронной базы данных с использованием пакета Microsoft Office Access 2007 и последующей обработки с применением пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США). Количественные данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей — Me (LQ; UQ), качественные признаки — в виде n (%) — число больных с данным признаком (процент от их количества в группе). Проверку нормальности распределения производили методом Шапиро—Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения статистическую значимость различий между независимыми переменными оценивали с помощью U -теста Манна—Уитни, между зависимыми переменными — W -теста Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Силу

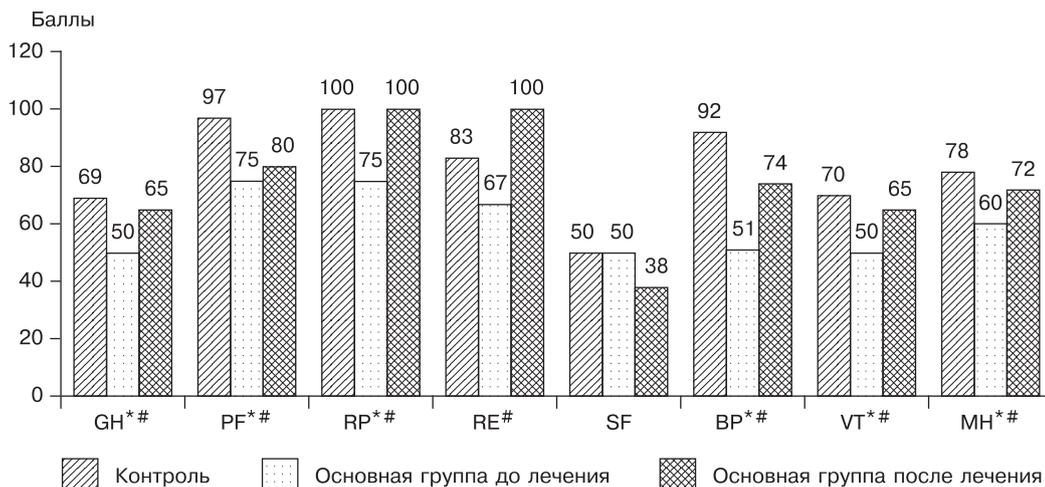
связи между изучаемыми количественными показателями и ее направленность выражали через коэффициент корреляции r Спирмена.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что изучение показателей КЖ у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с МС, уже проводилось ранее другими исследователями [4—7, 16]. Различия в дизайне, методах исследования и статистических приемах, вероятно, могут объяснить противоречивые данные разных авторов. Этим отчасти объясняется и наш интерес к этой проблеме.

Из литературных источников последних лет хорошо известно, что лечение статинами и особенно аторвастатином оказывает положительное влияние на КЖ пациентов, однако остается неизвестным, связано ли это с его основным действием или с его плеiotропными эффектами.

На первом этапе исследования для установления взаимосвязи изучаемых клинико-метаболических параметров и выраженности системного воспалительного ответа с показателями КЖ произвели построение корреляционной матрицы (табл. 1). Нами были установлены отрицательные корреляционные связи показателей КЖ не только со всеми компонентами МС: степенью абдоминального ожирения, уровнем АД, выраженностью триглицеридемии и гипергликемии [16, 17], но также с концентрацией в сыворотке крови инсулина, лептина и маркеров системного воспаления (СРБ, фибриногена и неоптерина). При этом обращало на себя внимание отсутствие статистически значимой взаимосвязи концентрации ЛПНП — показателя, на снижение которого направлено основное действие аторвастатина, ни с одной из шкал КЖ, из которых наиболее сильные связи с максимальным числом изучаемых нами клинико-лабораторных показателей имеет физическое функционирование (РФ). И именно универсальный маркер воспаления — СРБ — связан практически со всеми шкалами КЖ опросника



Изменение показателей КЖ в ходе 8-недельной терапии atorвастатином.

GH — общее состояние здоровья; PF — физическое функционирование; RP — влияние физического состояния на ролевое функционирование; RE — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; SF — социальное функционирование; BP — интенсивность боли; ee влияние на функционирование; VT — жизнеспособность; MH — самооценка психического здоровья; * — статистически значимые различия с группой контроля; # — статистически значимые различия в основной группе до и после лечения.

SF-36 (кроме социального функционирования — SF).

В табл. 2 приведены результаты лабораторных тестов, выполненных в соответствии с протоколом исследования у лиц контрольной группы, а также у вошедших в исследование пациентов. Обращают на себя внимание статистически значимые различия основной и контрольной групп по концентрации в сыворотке крови абсолютного большинства показателей, характеризующих состояние жирового (ОХС, ЛПНП, ТГ), углеводного (инсулин, НОМА, лактат) и пуринового (мочевая кислота) обмена, маркерам системного воспалительного ответа (фибриноген, СРБ, неоптерин), а также по уровню гормона жировой ткани — лептина. Полученные нами результаты подтверждают участие воспаления и нарушений пуринового обмена в механизмах развития МС и ассоциированных с ним заболеваний, что согласуется с данными литературы [1, 5, 20]. Системная гиперинсулинемия и гиперлептинемия — состояния, также характеризующие МС.

Основным эффектом в фармакодинамике atorвастатина считают его гиполипидемическое действие, проявляющееся в снижении содержания атерогенных фракций холестерина в сыворотке крови. Так, об эффективности проведенного лечения можно судить на основании статистически и клинически значимого уменьшения концентраций ОХС, ТГ и ЛПНП в сыворотке крови. О безопасности такой терапии свидетельствует динамика концентрации глюкозы, трансаминаз и КФК в сыворотке крови (табл. 2). Из перечисленных показателей только концентрация аланинаминотрансферазы имела статистически значимое увеличение, однако медиана и верхний квартиль этого показателя не превышали нормальных значений. Больные переносили лечение хорошо, ни у одного пациента не возникло нежелательных эффектов, вызванных приемом препарата. О положительном плейотропном действии 8-недельной терапии atorвастатином на метаболизм позволяет судить статистически значимое снижение концентрации МК, лактата, инсулина и лептина в сыворотке крови. О противовоспалительной активности препарата свидетельствует снижение концентрации маркеров системного воспаления (СРБ, фибриногена и неоптерина).

На рисунке представлены показатели КЖ на фоне лечения atorвастатином. Показатели по абсолютному большинству шкал КЖ в контрольной группе были выше, чем в основной группе, исключение составили показатели по шкале SF (социальное функционирование) и влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (RE). В ходе терапии atorвастатином показатели КЖ у пациентов, вошедших в исследование, статистически значимо возросли практически по всем

шкалам, кроме SF. Наибольшую динамику имели значения КЖ по шкалам RP (влияние физического состояния на ролевое функционирование) и RE. Эти показатели увеличились до максимально возможных значений (100 баллов), однако такое улучшение КЖ сложно объяснить лишь изменением липидного состава сыворотки крови, поскольку из всех показателей, характеризующих липидный обмен, только концентрация ТГ имела отрицательную взаимосвязь с показателями КЖ.

Заключение

Установлена обратная корреляционная связь показателей КЖ по опроснику SF-36 не только со всеми компонентами МС, такими как абдоминальное ожирение, гипергликемия, гипертриглицеридемия, степень АГ, но и с уровнем маркеров системного воспаления (СРБ, неоптерин и фибриноген), гиперинсулинемией и гиперлептинемией. Из всех шкал КЖ PF (физическое функционирование) имеет наиболее сильную отрицательную связь с максимальным числом клиничко-лабораторных показателей МС. Из всех изучаемых показателей концентрация СРБ имеет наибольшее число взаимосвязей с параметрами КЖ.

Терапия atorвастатином в течение 8 нед у пациентов с гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с МС, в индивидуально подобранных дозах (от 20 до 40 мг/сут) не только способствует статистически значимому снижению концентрации атерогенных фракций холестерина, является безопасной, положительно влияет на углеводный и пуриновый обмен, снижает уровень лептина в сыворотке крови, но и обеспечивает положительную динамику (субъективной оценки) по абсолютному большинству шкал опросника SF-36.

Таким образом, положительное влияние atorвастатина на КЖ пациентов в меньшей степени объясняется его основным действием и, по всей вероятности, обусловлено его плейотропными эффектами, главным образом противовоспалительным.

Изучение плейотропных эффектов статинов с позиций их влияния на КЖ пациентов с МС и полученные нами результаты могут стать основанием для расширения показаний к назначению статинов и повышения приверженности пациентов и врачей к препаратам этой группы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения и науки в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 гг. (соглашение № 8601) и Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 13-04-01225 А).

Сведения об авторах

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Беспалова Инна Давидовна — канд. мед. наук, докторант каф. патофизиологии; зав. каф. социальной работы, социальной и клинической психологии, e-mail: innadave@mail2000.ru

Калюжин Вадим Витальевич — д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины.

Рязанцева Наталья Владимировна — д-р мед. наук, проф. зав. каф. молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики.

Осиков Иван Анатольевич — аспирант каф. патофизиологии.

Мурашев Борис Юрьевич — аспирант каф. патофизиологии.

Томская центральная районная больница

Медянцев Юрий Анатольевич — врач-терапевт.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Маколкин В. И.** Метаболический синдром. М: Медицинское информационное агентство; 2010.
2. **Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е.** Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: Доктор Ру; 2010.
3. **Potenza M.V., Mechanick J.I.** The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr. Clin. Pract.* 2009; 24 (5): 560—77.
4. **Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осиков И.А.** Качество жизни больных гипертензивной болезнью с метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2012; 18 (4): 304—9.
5. **Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В.** Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 6: 17—20.
6. **Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В.** Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа. Терапевтический архив. 2012; 12: 18—22.
7. **Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Камаев Д.Ю.** Качество жизни больных с ишемической дисфункцией левого желудочка. Сибирский медицинский журнал. 2001; 2: 16—9.
8. **Симоненко В.Б., Медведев И.М., Толмачев В.В.** Патогенетические аспекты АГ при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2011; 89(1): 49—51.
9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2012; S1: 2—32.
10. **Карпов Ю.А.** Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005; 2: 48—53.
11. **De Vries H.** Raised liver enzymes in patients taking statins. *Lancet.* 2011; 377(9771): 1075—6.
12. **Galani V., Vyas M.** In vivo and in vitro drug interactions study of glimepiride with atorvastatin and rosuvastatin. *J. Young Pharm.* 2010; 2(2): 196—200.
13. **Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.** et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110(2): 227—39.
14. **Athyros V.G., Yzomalos K., Gossios T.D.** et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010; 376(9756): 1916—22.
15. **Беспалова И.Д., Медянцев Ю.А., Калюжин В.В.** Безопасность применения статинов у больных с тяжелым течением заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом. Сибирский медицинский журнал. 2012; 3: 68—71.
16. **Хохлов А.Л., Жилина А.Н., Лисенкова Л.А.** Комплексный анализ эффективности применения аторвастатина в коррекции метаболического синдрома. Русский медицинский журнал. 2007; 15(6): 1—6.
17. **Атрошенко Е.С.** Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ГМК-КоА-редуктазы. Медицинские новости. 2004; 3: 59—66.
18. **Новик А.А., Ионова Т.И.** Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. / Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп»; 2007.
19. Permission for questionnaire SF-36 use and copy. SF-36: Medical Outcomes Trust. <http://www.sf-36.com/tools/sf36.shtml>.
20. **Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А.** Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 3: 14—8.

REFERENCES

1. **Makolkin V.I.** Metabolic syndrome. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010 (in Russian).
2. **Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E.** Recommendations of the experts of the All-Russian society of cardiology on the diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (second revision). Moscow: DoktorRu; 2010 (in Russian).
3. **Potenza M.V., Mechanick J.I.** The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr. Clin. Pract.* 2009; 24 (5): 560—77.
4. **Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V., Murashhev B.Yu., Osikhov I.A.** The quality of life in patients with hypertension and metabolic syndrome. Arterial'naya gipertenziya. 2012; 18 (4): 304—9 (in Russian).
5. **Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V.** Quality of life in patients with coronary heart disease: the relationship with the components of the metabolic syndrome and markers of systemic inflammation. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2012; 6: 17—20 (in Russian).
6. **Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Bespalova I.D., Kamaev D.Yu., Kalyuzhina E.V.** Quality of life in patients with coronary heart disease associated with the metabolic syndrome: results of the factor analysis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2012; 12: 18—22 (in Russian).
7. **Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V., Kamaev D.Yu.** Quality of life in patients with ischemic dysfunction of left ventricle. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; 2: 16—9 (in Russian).
8. **Simonenko V.B., Medvedev I.M., Tolmachev V.V.** Pathogenic aspects of hypertension and metabolic syndrome. *Klinicheskaya meditsina.* 2011; 89 (1): 49—51 (in Russian).
9. Diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (V review). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2012; S1: 2—32 (in Russian).
10. **Karpov Yu.A.** Statins in the prevention and treatment of diseases associated with atherosclerosis: the efficacy and safety. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2005; 2: 48—53 (in Russian).
11. **De Vries H.** Raised liver enzymes in patients taking statins. *Lancet.* 2011; 377 (9771): 1075—6.
12. **Galani V., Vyas M.** In vivo and in vitro drug interactions study of glimepiride with atorvastatin and rosuvastatin. *J. Young Pharm.* 2010; 2 (2): 196—200.
13. **Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.** et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110 (2): 227—39.
14. **Athyros V.G., Yzomalos K., Gossios T.D.** et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010; 376 (9756): 1916—22.
15. **Bespalova I.D., Medyantsev Yu.A., Kalyuzhin V.V.** Safety of statin therapy in patients with severe course of diseases associated with metabolic syndrome. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 3: 68—71 (in Russian).
16. **Khokhlov A.L., Zhilina A.N., Lisenkova L.A.** Comprehensive analysis of the efficacy of atorvastatin in the correction of metabolic syndrome. *Rus. med. zhurn.* 2007; 15 (6): 1—6 (in Russian).
17. **Atroschenko E.S.** Pleiotropic effects of statins: a new dimension to the action of HMG-CoA reductase. *Meditsinskie novosti.* 2004; 3: 59—66 (in Russian).
18. **Novik A.A., Ionova T.I.** Manual of life quality of life research in medicine. 2nd Ed. Ed. J.L. Shevchenko. Moscow: ZAO «OLMA Media Grupp»; 2007 (in Russian).
19. Permission for questionnaire SF-36 use and copy. SF-36: Medical Outcomes Trust. Available at: <http://www.sf-36.com/tools/sf36.shtml>.
20. **Bespalova I.D., Kalyuzhin V.V., Medyantsev Yu.A.** Asymptomatic hyperuricemia as a component of the metabolic syndrome. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2012; 3: 14—18 (in Russian).

Поступила 29.05.13