

В.В. СКИБИЦКИЙ, З.Т. СОКАЕВА, А.В. ФЕНДРИКОВА,
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДКОРРИГИРУЮЩЕГО И АНТИРЕМОДЕЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В статье проводится сравнительная оценка липидкорригирующего эффекта и влияния на ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ), толщину комплекса «интима-медиа» (ТКИМ), уровень С-реактивного белка (СРБ) монотерапии статином и его фиксированной комбинации с эзетимибом у мужчин и женщин с метаболическим синдромом (МС). Применение комбинации симvastатин + эзетимиб оказалось более эффективно среди женщин как по числу пациентов, достигших целевого уровня холестерина ЛПНП, так и по выраженности позитивных изменений показателей липидного спектра и ТКИМ. Использование симvastатина обеспечивает сопоставимый гиполипидемический и противовоспалительный эффекты у мужчин и женщин с МС.

Терапия симvastатином или симvastатин + эзетимиб имеет более выраженный антиремоделирующий эффект у женщин по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиполипидемический эффект, ремоделирование миокарда, симvastатин, симvastатин + эзетимиб

В настоящее время активно изучаются гендерные особенности формирования, течения и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, а также метаболического синдрома (МС) как одного из факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений [1–3]. На основании проведенных ранее исследований установлены некоторые различия липидного спектра у мужчин и женщин с МС [4, 5]. При этом остаются малоизученными гендерные особенности эффективности гиполипидемической терапии, которая является основным компонентом лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией и МС [6–8]. Применение липидкорригирующей терапии у данной категории больных ассоциировано со снижением риска развития и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений [9]. Кроме того, достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) и уменьшение толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) также обеспечивает уменьшение

риска кардио- и цереброваскулярных осложнений [10–12].

Вместе с тем в последнее десятилетие активно изучается эффективность фиксированной комбинации статина и ингибитора абсорбции холестерина — эзетимиба, который может быть рекомендован для коррекции дислипидемии при некоторых состояниях, включая МС [8, 9, 13, 14]. Однако гендерные особенности эффективности различных вариантов гиполипидемической, в т. ч. комбинированной, терапии, а также влияние гиполипидемических препаратов на уровень СРБ, ТКИМ, структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ в зависимости от пола у пациентов с МС изучены недостаточно.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка липидкорригирующего эффекта и влияния на ремоделирование миокарда ЛЖ, ТКИМ, уровень СРБ монотерапии статином и его фиксированной комбинации с эзетимибом у мужчин и женщин с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 172 пациента с МС (81 мужчина и 91 женщина), медиана возраста 59

(52–67) лет. Критериями включения являлись: 1) МС, диагностированный согласно критериям РМОАГ/ВНОК [15, 16]; 2) дислипидемия, требующая липидкорректирующей терапии (общий холестерин (ОХС) > 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л); 3) высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE 5–10%; 4) подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не включались больные, имевшие хотя бы один из критериев исключения: манифестные формы ИБС, перенесенные инфаркт миокарда и/или инсульт; хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК (по NYHA); сложное нарушение ритма и проводимости; симптоматическая артериальная гипертензия; сахарный диабет 1-го и 2-го типов; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз в ближайшие годы; непереносимость статинов, эзетимиба.

На момент включения в исследование все пациенты достигли целевого уровня артериального давления (< 140/90 мм рт. ст.) на фоне адекватной антигипертензивной терапии, включавшей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II), дигидропиридиновый антагонист кальция, тиазидный диуретик.

Всем пациентам был назначен симвастатин (Зокор, MSD) 20 мг/сут. Через 1 мес. лечения пациентов, достигших целевого уровня (ЦУ) ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (10 мужчин и 19 женщин), исключали из последующего анализа гиполипидемического эффекта проводимой терапии. Остальные больные, не достигшие ЦУ ХС ЛПНП (71 мужчина и 72 женщины), были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе (n = 66, 32 мужчины и 34 женщины) дозу симвастатина увеличили до 40 мг/сут, во 2-й группе (n = 77, 39 мужчин и 38 женщин) монотерапию симвастатином 20 мг/сут заменили на фиксированную комбинацию симвастатина 20 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут.

Всем пациентам исходно через 1, 2 и 6 мес. определяли общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП),

триглицериды (ТГ), С-реактивный белок (СРБ), (биохимический анализатор «SONY-LAB», радиоиммунологический набор фирмы «Hoffman La Roche», Швейцария). Холестерин липопротеидов низкой плотности рассчитывался по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$, индекс атерогенности (ИА) - по формуле Н.А. Климова: $ИА = (ОХС - ХС\ ЛПВП)/ХС\ ЛПНП$.

Эхокардиографическое исследование (аппарат «Siemens Sonoline Q 10», Германия) проводилось до и через 6 мес. гиполипидемической терапии. Оценивались следующие параметры: конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП ЛЖ) и задней стенки (ТЗС ЛЖ). Для расчета конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО) и ударного объема (УО) сердца использовался метод L.E. Teicholtz и соавт. (1976 г). Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ вычисляли по формуле: $ФВ\ ЛЖ = КДО - КСО/КДО$. Масса миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывалась по формуле R. Devereux и соавт. (1986 г) согласно конвенции Penn (1977 г) индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D. DeBois. При этом ИММ ЛЖ более 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин оценивали как гипертрофию ЛЖ (Европейское общество по гипертензии, Европейское общество кардиологов, 2003 г.). Исходно и через 6 мес. наблюдения проводилось цветное дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий для определения толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ), патологической считалась ТКИМ более 0,9 мм.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна – Уитни (для двух независимых групп), метода Краскела – Уоллиса и медианного теста (для трех и более независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным – постро-

ение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение симvastатина 40 мг/сут способствовало достижению ЦУ ХС ЛПНП достоверно чаще у мужчин (81,2%), чем у женщин (55,9%) ($p < 0,05$). Вместе с тем комбинированная терапия обеспечивала достижение целевых значений ХС ЛПНП достоверно чаще у женщин, чем у мужчин: 33 (86,8%) против 25 (64,1%) ($p = 0,04$). Пациенты, не достигшие целевых значений ХС ЛПНП, исключались из дальнейшего наблюдения.

Через 6 мес. лечения во всех группах больных отмечалась положительная динамика основных показателей липидного спектра. Применение симvastатина 40 мг/сут у мужчин приводило к достоверному снижению ОХС на 24,1%, ХС ЛПНП – на 33,7%, ТГ – на 22,6%, КА – на 42,8% и увеличению ХС ЛПВП на 16,5% ($p < 0,05$). У женщин монотерапия симvastатином 40 мг/сут сопровождалась достоверным уменьшением уровней ОХС на 23,5%, ХС ЛПНП – на 33,2%, ТГ – на 18,4%, КА – на 41,3%, увеличением ХС ЛПВП на 15,0% ($p < 0,05$).

При использовании препарата симvastатин + эзетимиб у мужчин имело место статистически значимое снижение уровня ОХС на 24,7%, ХС ЛПНП – на 34,7%, ТГ – на 25,5%, КА – на 42,9 %, а также увеличение ЛПВП на 16,8% ($p < 0,001$). У женщин

Таблица 1. Динамика эхокардиографических показателей и ТКИМ у мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения симvastатина 20,40 мг/сут

Вид терапии	Мужчины (n = 36)		Женщины (n = 38)		p1-2
Показатель	Исходно	Δ %	Исходно	Δ %	
	через 24 нед.		через 24 нед.		
ФВ, %	60,7 (59,1–62,5)	6,04	60,0 (56,9–61,6)	7,9	0,006
	64,4 (62,9–66,4)*		64,8 (63,5–66,3)*		
КДР, см	5,2 (5,0–5,4)	-1,92	5,0 (4,84–5,13)	-2,6	0,027
	5,1 (4,9–5,3)*		4,87 (4,71–5,0)*		
КСР, см	3,5 (3,38–3,6)	-5,7	3,38 (3,26–3,52)	-7,99	0,14
	3,3 (3,15–3,34)*		3,11 (2,98–3,26)*		
КСО, мл	50,87 (46,76–54,43)	-13,2	46,8 (42,8–51,57)	-18,3	0,64
	44,13 (38,42–45,44)*		38,2 (34,4–42,85)*		
КДО, мл	129,5 (118,2–141,3)	-4,4	118,2 (109,6–124,4)	-5,9	0,12
	123,8 (112,8–135,3)*		111,2 (102,4–118,2)*		
УО, мл	78,64 (71,84–84,7)	1,3	70,2 (65,6–74,7)	1,4	0,45
	79,7 (73,46–89,9)*		71,2 (67,4–75,6)*		
ТЗС ЛЖ, см	1,2 (1,17–1,24)	-5,83	1,24 (1,2–1,25)	-9,7	0,0001
	1,13 (1,11–1,16)*		1,12 (1,1–1,15)*		
ТМЖП, см	1,2 (1,17–1,24)	-6,67	1,25 (1,21–1,34)	-8,8	0,0014
	1,12 (1,11–1,16)*		1,14 (1,11–1,18)*		
ММЛЖ, г	303,6 (286,9–323,5)	-10,8	292,3 (280,5–324,9)	-18,0	0,001
	271 (254,5–291,6)*		239,8 (227,2–256,9)*		
ИММЛЖ, г/м	142 (131,8–155,3)	-9,98	149,3 (130,1–164,1)	-12,3	0,001
	127,84 (118,8–138,2)*		130,9 (110,9–140,8)*		
ТКИМ, мм	0,95 (0,91–1,05)	-3,16	0,93 (0,92–0,96)	-2,15	н/д
	0,92 (0,87–0,97)*		0,91 (0,88–0,95)*		

Примечание. $\Delta\%$ – разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения;

* $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения;

p1–2 – достоверность различий степени изменения (%) эхокардиографических показателей у мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения симvastатина 20, 40 мг/сут, через 24 нед. лечения.

комбинированная терапия сопровождалась выраженными позитивными изменениями всех показателей липидного спектра, а именно снижением уровня ОХС на 26,1%, ХС ЛПНП – на 38,8%, ТГ – на 26%, КА – на 46% и увеличением ХС ЛПВП на 18% ($p < 0,05$). При этом применение комбинированной терапии у женщин приводило к более значимым изменениям всех параметров липидного спектра в сравнении с мужчинами ($p < 0,05$).

Кроме того, монотерапия статином у мужчин и женщин способствовала достоверному уменьшению уровня СРБ на 25,4% и 24,9% ($p < 0,05$) соответственно. В результате применения препарата симvastатин + эзетимиб уровень СРБ снижался на 26,5% у мужчин и на 27,5% у женщин ($p < 0,05$). Следует отметить, что противовоспалительный

эффект при разных вариантах лечения был сопоставим как у мужчин, так и у женщин.

Важно и то, что гиполипидемическая терапия сопровождалась статистически значимым улучшением структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ у мужчин и женщин независимо от выбранного варианта лечения (табл. 1 и 2). Вместе с тем в группе женщин, принимавших симvastатин или комбинированную терапию, изменения таких параметров, как ФВ, КДР, ТЗС ЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ, были достоверно более значимы в сравнении с аналогичными параметрами у мужчин ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ динамики ТКИМ показал, что терапия симvastатином или симvastатином + эзетимибом сопровождалась достоверным

Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей и ТКИМ у мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения препарата симvastатин + эзетимиб

Вид терапии	Мужчины (n = 25)		Женщины (n = 33)		p1-2
	Исходно	Δ %	Исходно	Δ %	
Показатель	через 24 нед.		через 24 нед.		
ФВ, %	59,8 (58,91–60,45)	6,01	60,5 (57–61,4)	7,9	0,207
	63,4 (62,12–63,83)*		64,6 (62,3–65,8)*		
КДР, см	5,15 (5,0–5,3)	-1,94	5,1 (4,95–5,16)	-2,6	0,002
	5,05 (4,9–5,2)*		4,9 (4,78–5,05)*		
КСР, см	3,5 (3,4–3,6)	-5,14	3,49 (3,34–3,5)	-7,99	0,34
	3,32 (3,2–3,4)*		3,2 (3,09–3,31)*		
КСО, мл	50,87 (47,43–54,43)	-11,95	50,35 (45,44–52,81)	-18,3	0,08
	44,78 (40,96–47,43)*		40,96 (37,77–44,62)*		
КДО, мл	126,6 (118,3–135,34)	-4,45	123,8 (115,5–127,2)	-5,9	0,004
	121 (112,8–129,5)*		112,8 (106,7–121,0)*		
УО, мл	74,01 (69,8–80,9)	1,19	71,75 (68,32–76,46)	1,4	0,13
	74,9 (73,4–82,07)*		73,39 (68,2–76,6)*		
ТЗС ЛЖ, см	1,23 (1,18–1,24)	-5,79	1,23 (1,19–1,27)	-9,7	0,0001
	1,16 (1,11–1,18)*		1,09 (1,06–1,12)*		
ТМЖП, см	1,22 (1,18–1,26)	-5,74	1,26 (1,22–1,28)	-8,8	0,0001
	1,15 (1,12–1,17)*		1,11 (1,09–1,13)*		
ММЛЖ, г	309,57 (301,3–319,8)	-12,02	301,2 (287,2–319,6)	-18,0	0,001
	272,4 (270,7–286,3)*		242,4 (228,1–253,1)*		
ИММЛЖ, г/м	148 (131,53–155,4)	-13,4	146,2 (137,5–154,8)	-12,3	0,001
	128,9 (118,8–141)*		113,0 (109,5–131,0)*		
ТКИМ, мм	0,96 (0,92–1,07)	-4,17	0,96 (0,92–1,0)	-2,15	0,05
	0,92 (0,87–0,94)*		0,91 (0,89–0,93)*		

Примечание. Δ% – разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения;

* $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения;

p1-2 – достоверность различий степени изменения (Δ%) эхокардиографических показателей у мужчин и женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне применения препарата симvastатин + эзетимиб, через 24 нед. лечения.

уменьшением ТКИМ во всех группах. В то же время применение комбинированной терапии обеспечивало более значимый регресс ТКИМ у женщин, тогда как динамика ТКИМ у мужчин и женщин при использовании статины оказалась сопоставимой (табл. 1 и 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании оценена эффективность двух вариантов гипOLIПидемической терапии у мужчин и женщин с МС: монотерапии симвастатином 20–40 мг/сут и фиксированной комбинации симвастатин 20 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут. Результаты сравнительного исследования показали высокую эффективность статины и препарата симвастатин + эзетимиб как у мужчин, так и женщин в отношении достижения целевых значений ХС ЛПНП и снижения уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, КА. Вместе с тем у мужчин липидкорректирующая эффективность обоих вариантов терапии оказалась сопоставимой, а титрация дозы симвастатина до 40 мг/сут позволяла через 1 мес. чаще достичь ЦУ ХС ЛПНП, чем применение симвастатина + эзетимиба. У женщин более значимые позитивные изменения показателей липидного спектра и, как результат, большее число случаев достижения ЦУ ХС ЛПНП отмечались при использовании комбинированной терапии.

Выявленные различия, по-видимому, могут быть обусловлены некоторыми гендерными особенностями липидного обмена. Имеются данные, что у женщин наряду с соответствующим уровнем синтеза холестерина важным условием поддержания общего пула холестерина в крови является активная абсорбция его в кишечнике [17, 18]. Особенности липидного обмена у женщин, вероятно, объясняются несколькими механизмами. Во-первых, эстрогены способствуют активации специфического белка Newman-Pick (NPC1L1), который регулирует транспорт холестерина из просвета кишечника в энтероцит. Во-вторых, эстрогены подавляют экспрессию сигнальных белков Abcg5 и Abcg8, обеспечивающих обратный транспорт холестерина из энтероцитов в просвет кишечника [19]. В результате про-

исходит увеличение «кишечной абсорбции» холестерина, при этом у эзетимиба в данной ситуации имеется потенциальная возможность максимально полно реализовать липидкорректирующий эффект, который заключается именно в блокаде белка NPC1L1 [20–22].

Важно и то, что на фоне терапии препаратом симвастатин + эзетимиб у женщин выявлен более значимый, чем у мужчин, регресс ТКИМ. По-видимому, это обусловлено усилением плейотропного эффекта симвастатина на фоне применения эзетимиба [23, 24].

■ Применение у больных с метаболическим синдромом комбинации симвастатина (20 мг/сут) и эзетимиба (10 мг/сут) более эффективно у женщин как по числу пациентов, достигших целевого уровня холестерина ЛПНП, так и по выраженности позитивных изменений показателей липидного спектра и ТКИМ

При использовании симвастатина или симвастатина + эзетимиба как у мужчин, так и женщин наблюдалось уменьшение ММЛЖ, ИММЛЖ. Данный факт можно объяснить тем, что статины, как известно, могут способствовать уменьшению гипертрофии и фиброза миокарда ЛЖ благодаря их плейотропным эффектам [25–28]. Так, статины способны ингибировать образование матричных металлопротеиназ (ММП), которые разрушают такие компоненты внеклеточного матрикса, как коллаген IV типа, эластин, фибринонектин, увеличивают синтез коллагена I и III типов, что создает основу для развития фиброза миокарда ЛЖ [25, 29]. Кроме того, терапия статинами сопровождается снижением уровня СРБ, угнетением активности таких показателей воспаления, как интерлейкин-6, фактор некроза опухолей, которые также тормозят продукцию ММП, участвующих в ремоделировании миокарда. Более выраженный антиремоделирующий эффект терапии препаратом симвастатин + эзетимиб, выявленный у женщин, по-видимому, обусловлен дополнительным действием эзетимиба,

который, очевидно, потенцирует позитивные противовоспалительные и антиремоделирующие эффекты статины [30, 31].

Таким образом, использование у больных с МС фиксированной комбинации симвастатин 20 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут более эффективно у женщин как по числу пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, так и по выраженности позитивных изменений показателей липидного спектра и

ТКИМ. Применение симвастатина 40 мг/сут обеспечивает сопоставимый гиполипидемический и противовоспалительный эффекты у мужчин и женщин с МС. Монотерапия статином, а также использование фиксированной комбинации симвастатина с эзетимибом сопровождается более выраженным антиремоделирующим эффектом у женщин по сравнению с мужчинами.



ЛИТЕРАТУРА

- Оганов Р.Г., Масленникова Р.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012;11(4):101-104.
- Шляхто Е.В., Конрати А.О. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. *Артериальная гипертензия*, 2007;13(2):95-112.
- Regitz-Zagrosek V et al. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol*, 2006;95:136-147.
- Глечер М.Г. Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. *Проблемы женского здоровья*, 2007;2(2):40-56.
- Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*, 1998;21(8):1236-1239.
- Takahashi K, Hirocazu B, Ken'ichi I et al. Atsushi N, Shuhei Y, Shotai K. Sex differences in the association between metabolic syndrome and the risk of ischemic stroke. *Japanese Journal of Stroke*, 2006;28(4):527-530.
- ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *European Heart Journal*, 2011;32:1769-1818.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. М., 2012;4: 2-35.
- Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischaemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2003;41:567-577.
- Betteridge D, Gibson M. Effect of rosuvastatin and atorvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes: results of the ANDROMEDA study. *Atherosclerosis*, 2004;5:107.
- Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA et al. Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Subclinical Atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA*, 2007;297(12):1344-1353.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008;359:2195-2207.
- Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z et al. Dose-Comparison Study of the Combination of Ezetimibe and Simvastatin (Vytorin) Versus Atorvastatin in Patients With Hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Amer. Heart J*, 2005;149:464-473.
- Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Amer. J. Cardiol*, 2007;99(5):673-680.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010;5-33.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. М., 2009;2-21.
- Radhakrishnan AR, Gylling H, Tatu AM. Cholesterol Absorption, Synthesis, and Fecal Output in Postmenopausal Women With and Without Coronary Artery Disease. Cholesterol synthesis prevails over absorption in metabolic syndrome. *International Journal of Vascular Medicine*, 2007;149(6):310-316.
- Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotope tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res*, 1999;40:302-308.
- Miura Shinichiro, Saku Keijiro. Ezetimibe, a selective inhibitor of the transport of cholesterol. *Inter. Med*, 2008;47:1165-1170.
- Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2000;303:1201-1204.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.