

Опыт применения симвастатина у пациентов с заболеваниями печени

О.М. Драпкина¹, А.В. Клименков¹, И.И. Суховская², В.Т. Ивашкин¹

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва; ²Ставропольский краевой клинический диагностический центр. Ставрополь, Россия

Simvastatin therapy in patients with hepatic disease

О.М. Drapkina¹, А.В. Klimenkov¹, I.I. Sukhovskaya², V.T. Ivashkin¹

¹M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow; ²Stavropol Regional Clinical Diagnostic Center. Stavropol, Russia

Цель. Оценить эффективность, безопасность и переносимость симвастатина (Вазилип) у пациентов с дислипидемией IIa и IIb типов, имеющих сочетанную патологию печени.

Материал и методы. В анализ были включены 30 больных, которым был назначен Вазилип 20 мг/сут. На первом визите в клинику, через 3, 6 и 12 месяцев терапии Вазилипом у больных брали анализы крови натощак для определения уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), а также активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, креатинина. Гиполипидемическую эффективность Вазилипа и переносимость терапии оценивали в течение 12 месяцев приема этого препарата.

Результаты. Через 12 месяцев терапии Вазилипом, достоверно снизились уровни ОХС на 17,5%, ТГ — на 26,3 %, ХС ЛНП — на 27,8 %; содержание ХС ЛВП достоверно увеличилось на 23,3%. Снижение индекса атерогенности составило 36,7%. Переносимость лечения пациентами с сопутствующей патологией печени в течение всего времени была хорошей. Достоверно значимые изменения активности АСТ, АЛТ, глюкозы, креатинина и билирубина отсутствовали.

Заключение. Длительное применение (в течение 1 года) симвастатина (Вазилип) в дозе 20 мг/сут. у больных с жировым гепатозом печени безопасно и позволяет добиться хорошего терапевтического эффекта.

Ключевые слова: атеросклероз, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, симвастатин, жировой гепатоз печени.

Aim. To assess effectiveness, safety, and tolerability of simvastatin (Vasilip) in patients with IIa and IIb dyslipidemia, as well as with hepatic disease.

Material and methods. The analysis included 30 patients receiving Vasilip (20 mg/d). At baseline and after 3, 6, and 14 months of the treatment, fasting levels of total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), high-density lipoprotein CH (HDL-CH), low-density lipoprotein CH (LDL-CH), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) activity, bilirubin and creatinine were measured. Vasilip lipid-lowering effectiveness and tolerability was assessed during 12 months of the therapy.

Results. After 12 months of Vasilip therapy, there was a significant reduction in TCH (17,5%), TG (26,3%), and LDL-CH (27,8%) levels; HDL-CH increase (23,3%) was not statistically significant. Atherogenicity index decreased by 36,7%. Vasilip therapy was well tolerated by individuals with hepatic pathology throughout the whole study. No significant increase in AST and ALT activity, glucose, creatinine or bilirubin levels was observed.

Conclusion. Long-term (one-year) simvastatin therapy (20 mg/d) in patients with lipid hepatosis was both safe and clinically effective.

Key words: Atherosclerosis, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A-reductase inhibitors, simvastatin, lipid hepatosis.

Атеросклероз — одна из главнейших медицинских проблем современности. В Европе и Северной Америке это заболевание, его последствия и осложнения служат ведущей причиной смертности населения. На протяжении более чем 70 лет в развитых странах отмечалось прогрессирующее учащение и отягощение проявлений атеросклероза и их «омоложение». Лишь в 80-х годах прошлого столетия эту тенденцию благодаря успехам, достигнутым в изучении патофизиологии атеросклероза, и рационально организованной профилактике, удалось несколько затормозить [1,2].

Основными факторами риска, играющими существенную роль в повреждении эндотелия, являются курение, артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия (ГХС). Известно, что при повышении уровня ХС $> 8,5$ ммоль/л (> 330 мг/дл) в 4 раза возрастает риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при сочетании с АГ — в 9 раз, при наличии ГХС, курения и АГ — в 16 раз.

В последние годы убедительно показано, что гиполипидемическое лечение существенно снижает не только риск таких осложнений атеросклероза, как коронарная смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и стенокардия, но и общую смертность [3-6]. Это стало возможным благодаря применению нового класса гиполипидемических препаратов — статинов. Открытие и внедрение в широкую клиническую практику ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-ко-энзима-А-редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) стало одним из самых ярких событий в области кардиологии в последнее десятилетие.

Выбор гиполипидемического препарата определяется степенью его доказанной эффективности по данным плацебо-контролируемых исследований, безопасностью при длительном применении, переносимостью, стоимостью.

Несмотря на то, что несколько групп препаратов, выписываемых врачом или отпускаемых без рецепта, способны благоприятно изменять липидный спектр, NCEP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panell III) рекомендует практически у всех пациентов, нуждающихся в медикаментозной коррекции уровня липидов, в качестве препаратов первого выбора использовать ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, или статины [7].

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы заняли ведущее место в лечении повышенного уровня

ХС плазмы крови, прежде всего благодаря выраженному гиполипидемическому действию, безопасности и хорошей переносимости [7-9].

Статины полностью подавляют ГМГ-КоА редуктазу — фермент, который катализирует этап, ограничивающий скорость биосинтеза ХС. В результате снижается концентрация ХС в гепатоцитах, что повышает экспрессию рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП) в печени, которые удаляют ЛНП и их предшественников из циркулирующей крови.

Статины снижают также печеночный синтез и секрецию аполипопротеинов (апо) В-100 и липопротеинов (ЛП) с высоким содержанием триглицеридов (ТГ) [10]. Первичный механизм снижения ЛНП — это удаление их из крови посредством рецепторов к ним; тем не менее, уменьшение выработки ЛП в печени и их секреции может объяснить тот факт, что аторвастатин и симвастатин способны понижать ЛНП у тех больных, у которых наблюдается гомозиготная семейная ГХС, и которые не имеют функционирующих рецепторов к ЛНП [1,2]. Лечение статинами ведет к значительному, стабильному снижению уровня общего ХС (ОХС) на 25-40% и ХС ЛНП на 25-50% в зависимости от препарата и суточной дозы [11-14], причем каждое удвоение дозы снижает дополнительно содержание ХС ЛНП на 6-7%. Отмечается также значительное снижение апо В и Е в плазме на 15-25%. В результате такой важный показатель атерогенности плазмы крови, как отношение ХС ЛНП к ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) снижается почти на 50%. Влияние статинов на концентрацию ТГ зависит от их исходного уровня — наибольшее снижение наблюдается у больных с наиболее выраженной гипертриглицеридемией [15]. При фиксированной дозе статинов максимальный эффект наступает через 4-8 недель.

Целью гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является снижение и поддержание ХС ЛНП на уровне < 100 мг/дл ($< 2,6$ ммоль/л) [7], что может быть достигнуто лишь с помощью средств, способных снижать этот показатель на 20-35% и не вызывать серьезных побочных действий при длительном применении.

В обзорах исследований по вторичной и первичной профилактике у пациентов, рандомизированных в группы приема статинов, отмечалось снижение уровня ХС на 22% и ХС

ЛНП на 30%. Эти положительные изменения сопровождались достоверным снижением рисков ИМ, инсульта и сосудистой летальности, а также общей летальности [16].

Уникальность препаратов этого класса заключается не только в способности значимо снижать синтез ХС (для чего они были созданы), но и в наличии у них целого ряда других свойств, объединенных под названием плеотропных эффектов. Именно комплексность воздействия на различные звенья патогенеза ССЗ служит основой чрезвычайно высокой эффективности статинов не только для лечения дислипотеидемий (ДЛП), но и для профилактики и лечения, по сути, всех заболеваний, объединенных в сердечно-сосудистый континуум.

Таким образом, «в лице» статинов врачи получили эффективное и безопасное средство стационарного и амбулаторного применения, которое вошло в фармакопейные списки «обязательных» препаратов многих стран мира, а сами статины стали одними из наиболее популярных и назначаемых лекарственных средств. Отражением такого отношения к статинам, свидетельством понимания важности их более широкого использования стало феноменально быстрое их распространение.

По данным исследований EUROASPIRE I и II (**E**uropean **A**ction on **S**econdary **P**revention through **I**ntervention to **R**educe **E**vents II), выполненных в 1996 – 2001 гг., всего за 5 лет средняя частота назначения статинов в Европе выросла в 5 раз – с 10,5% до 55,3% соответственно [17].

К сожалению, имеющаяся статистика не позволяет точно оценить частоту назначения статинов российским пациентам. Однако даже скудные данные свидетельствуют о крайне неблагоприятной ситуации, сложившейся вокруг этого класса препаратов. По данным многоцентрового исследования VALIANT (**V**alsartan in **A**cute **M**yocardial **I**nfarction Trial), в котором принимала участие Россия, к 2001г только 0,6% наших соотечественников, перенесших острый ИМ, лечились статинами [17].

Одной из причин, по которой статины в России назначаются реже, чем необходимо, является их высокая стоимость. Естественный выход из этой ситуации связан со снижением стоимости, которое возможно благодаря широкому использованию более дешевых генерических препаратов. К сожалению, эффектив-

ность генерических статинов не всегда соответствует эффективности оригинальных препаратов. Примеры такого несоответствия описаны, есть они и в отечественной литературе [18].

Что же делать? Ответ один: использовать только проверенные, генерически эквивалентные статины. Проверка эквивалентности препаратов – свидетельство добросовестности фармацевтических компаний, выпускающих генерические препараты. Примеров такого подхода к вопросу не много, но тем они ценнее.

В повседневной практике для лечения и профилактики атеросклероза часто используется симвастатин (Вазилип, КРКА, Словения). Существуют многочисленные международные и одно российское исследования, доказавшие высокую эффективность и безопасность генериков при сравнении с оригиналом [19].

Еще одна из важных причин недостаточного назначения статинов в России – переоценка риска побочных эффектов и осложнений терапии.

Как всякое эффективное и действующее лекарство, статины при неумелом использовании, передозировке или непереносимости могут вызывать осложнения или оказывать побочные эффекты. Все они хорошо известны: в первую очередь это повышение печеночных ферментов и креатинфосфокиназы (КФК), рабдомиолиз, желудочно-кишечные расстройства и редкие случаи обострения желчно-каменной болезни, кожные проявления, изменения со стороны красной крови и прочие, рутинно перечисляемые в листке-вкладыше при описании действия любого препарата. Абсолютными противопоказаниями к назначению статинов в настоящее время являются:

- активные патологические процессы в печени,
- исходно повышенный уровень аспартаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ), трехкратно превышающий верхнюю границу нормы,
- индивидуальная непереносимость препарата,
- беременность,
- грудное вскармливание.

Лечение статинами обычно хорошо переносится. Препараты действуют на ранних этапах синтеза ХС, и накопление токсичных промежуточных продуктов не происходит. Это

Таблица 1

Гиполипидемическая эффективность Вазилипа 20 мг/сут.

	Исходно (n=30)	3 мес (n=30)	6 мес (n=28)	12 мес (n=28)
ОХС	6,30±0,78	5,61±1,14	5,50±1,04	5,20±1,14
ТГ	1,60±0,76	1,37±0,48	1,28±0,50	1,18±0,40
ХС ЛНП	5,57±1,72	4,15±0,20	3,11±0,30	4,02±0,32
ХС ЛВП	1,12±0,27	1,41±0,24	1,43±0,34	1,46±0,23
ИА	5,62±0,84	3,98±0,44	4,03±0,42	3,56±0,52

Примечание: ИА = ХС ХС ЛВП.

обуславливает низкую частоту побочных эффектов статинов. Прием их прекращают 1-3% пациентов, что сравнимо с данными в плацебо-контрольных группах [2-6]. Профессиональная обязанность врача — предупредить эти осложнения или вовремя их заметить и принять соответствующие меры.

Повышение печеночных ферментов — наиболее частый побочный эффект статинов. Оно наблюдается в 0,5-2% случаев и зависит от дозы препарата. Другие признаки гепатотоксичности до настоящего времени на фоне статинов не регистрировались [2-6,20,21].

Часто задают вопрос, как использовать статины при заболеваниях печени, других сопутствующих болезнях. На основании клинического опыта, а в клинике наблюдается большое число пациентов с сопутствующей патологией печени, можно с высокой вероятностью констатировать достаточную безопасность статинов у таких пациентов, при этом необходимо соблюдать более строгий контроль лечения.

Хотя заболевания печени стоят в перечне противопоказаний к применению статинов, до сих пор не описаны случаи ухудшения течения печеночных заболеваний на фоне назначения статинов. У больных с гепатитом С и В, имеющих повышенное содержание трансаминаз, назначение статинов не приводит к ухудшению течения болезни. Лечение ГЛП у больных с жировым гепатозом может даже уменьшить уровень трансаминаз в крови [21].

Тем не менее, общепринято уменьшать дозы препарата при повышении уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормального значения. Если в исходном анализе крови фиксируется такое увеличение, следует начинать с меньших доз и более часто контролировать содержание ферментов [2,21]. Иногда нормализация уровня печеночных ферментов происходит со сменой препарата.

В качестве наблюдения за больными в амбулаторной, клинической практике решено

оценить эффективность, безопасность и переносимость симвастатина (Вазилипа) у пациентов с ДЛП Па и Пб типа по классификации Fredrickson D, имеющих сочетанную патологию печени.

Материал и методы

В анализ были включены 30 больных с жировым гепатозом печени и ДЛП Па и Пб типа, которым был назначен Вазилип 20 мг/сут. Средний возраст больных (18 мужчин, 12 женщин), включенных в исследование, составил 59,4±6,1 года. Из 30 пациентов подтвержденный диагноз ИБС был поставлен большинству больных (n=23); гипертоническая болезнь была у 24 из 30 пациентов. Во время первого визита в клинику больной был осмотрен врачом (жалобы, анамнез, оценка текущей терапии, оценка степени физической активности, соблюдение низкохолестериновой диеты), были измерены артериальное давление, частота сердечных сокращений, вес, проведено ультразвуковое исследование печени. Все пациенты соблюдали гиполипидемическую диету во время приема препарата. На первом визите в клинику, через 3, 6 и 12 месяцев терапии Вазилипом у больных исследовали кровь натощак для определения уровней ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, а также активности АСТ, АЛТ, билирубина, креатинина. Гиполипидемическую эффективность Вазилипа и переносимость терапии оценивали в течение 12 месяцев приема этого препарата.

Результаты и обсуждение

К концу исследования из 30 человек, начавших прием препарата Вазилип 20 мг/сут., по разным причинам из исследования выбыли 2. Гиполипидемическая эффективность препарата представлена в таблице 1.

В настоящем исследовании исходно средние уровни ОХС, ТГ, ХС ЛВП и ЛНП составили 6,30; 1,60; 1,12; и 5,57 ммоль/л соответственно. Через 12 месяцев терапии Вазилипом уровень ОХС достоверно снизился на 17,5%, ТГ — на 26,3%, ХС ЛНП — на 27,8%; содержание ХС ЛВП недостоверно увеличилось на 23,3%. Снижение индекса атерогенности (ИА) составило 36,7% ($p<0,001$).

Симвастатин — один из наиболее изученных гиполипидемических препаратов. Анализ его липид-снижающей эффективности свиде-

Таблица 2

Средние показатели АСТ, АЛТ, креатинина и билирубина на фоне приема Вазилипа 20 мг/сут.

	Исходно (n=30)	3 мес (n=26)	6 мес (n=28)	12 мес (n=28)
АСТ, МЕ/л	19,1±5,34	21,5±2,9	21,4±5,4	22,4±3,9
АЛТ, МЕ/л	18,3±4,27	22,7±5,32	23,16±3,99	22,69±4,54
Билирубин, ммоль/л	12,8±4,70	13,5±6,7	14,6±5,8	15,5±6,8
Креатинин, мкмоль/л	84,6±17,2	86,2±16,8	86,5±17,4	88,5±18,8

тельствует о возможности снижения под влиянием лечения ОХС на 28-36% и ХС ЛНП – на 27-48% [3,19]. Липид-снижающее действие наблюдается уже после 3-дневного приема препарата, когда достигается его стабильная концентрация в плазме крови. Максимальный эффект регистрируется после 4-8-недельной терапии. Вазилип (симвастатин) – высокоэффективный препарат, который обеспечивает надежный контроль уровня липидов в крови при назначении в дозе 20-80 мг/сут.; целевого уровня ХС ЛНП достигают примерно у 9 из 10 пациентов в соответствии с европейскими (< 3 ммоль/л, или 115 мг/дл) и американскими (2,6 ммоль/л, или 100 мг/дл) стандартами. Препарат обеспечивает значительное (42%) снижение риска коронарной смертности, на 30% – риска общей смертности, на 34% – риска основных кардиальных осложнений, на 37% – потребности в реваскуляризации миокарда [3].

Переносимость лечения Вазилипом пациентами с сопутствующей патологией печени в течение всего времени была хорошей. Достоверно значимые изменения в содержании АСТ, АЛТ, КФК, глюкозы, креатинина и билирубина отсутствовали (таблица 2). Через 3 месяца 2 пациента отказались от приема Вазилипа по экономическим причинам. У 4 больных через 3 месяца приема было зарегистрировано клинически бессимптомное повышение АЛТ в 2 раза от нормальных значений; прием препарата был продолжен. Ни в одном случае в этом исследовании не было зарегистрировано значительного повышения активности КФК, симптомов миалгии и миопатии.

Как показали многочисленные исследования, симвастатин хорошо переносится больными, безопасен при длительном применении – > 7 лет [3]. Миопатия возникла только у 1 из 1399 больных, которые применяли препарат в дозе 20 мг/сут., ее не наблюдали у 822 пациентов, использовавших 40 мг/сут. препарата в течение > 5 лет.

Для обеспечения безопасности лечения необходимо исследовать уровень печеночных

трансаминаз до назначения статинов и проводить ежемесячный биохимический контроль в период подбора дозы первые 2-3 месяца (мес). Во время поддерживающей терапии биохимические анализы можно делать 1 раз в 3-6 мес. Если АСТ или АЛТ увеличиваются не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы и не сопровождаются появлением клинических симптомов, отменять статины не следует. Более тщательный контроль функционального состояния печени необходим у больных, употребляющих значительное количество алкоголя [2,21]. Необходимо помнить, что у пациентов с заболеваниями печени к терапии статинами нельзя добавлять фибраты.

Таким образом, «в лице» статинов врачи получили эффективное и безопасное средство стационарного и амбулаторного применения, которое вошло в фармакопейные списки «обязательных» препаратов многих стран мира, а сами статины стали одними из наиболее популярных и распространенных лекарственных средств. В настоящее время доказана высокая эффективность статинов при первичной – исследования WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), AF/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) и вторичной – 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) профилактики ИБС в аспекте снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, общей и коронарной смертности. Липид-снижающие препараты по сути являются патогенетическими антиатеросклеротическими средствами, стабилизирующими атеросклеротическую бляшку. Наряду с антитромбоцитарными препаратами они должны стать базовыми при постоянном лечении пациентов с ИБС. Статины рекомендуют назначать всем пациентам с подтвержденной ИБС или другими формами атеросклероза при отсутствии противопоказаний или побочного действия препаратов. Для ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, несомнен-

но, получено наибольшее число веских доказательств, указывающих на благоприятные изменения профиля липидов, включая положительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых событий и стоимость лечения. Увеличение использования статинов для первичной и

вторичной профилактики ежегодно сможет предотвратить десятки тысяч преждевременных смертей. Осторожное, контролируемое назначение статинов у пациентов с заболеваниями печени (в неактивной фазе) принесет скорее пользу, чем вред.

Литература

1. Амосова Е.Н. Атеросклероз: некоторые факты о холестерине. Ж практ врача 1996; 5: 34-8
2. Аронов Д.М. Лечение и практика атеросклероза. Москва «Триада-Х» 2000; 411 с.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
5. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
6. Shepherd J, Cobble SM, Ford J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
7. 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; 285: 2486-97.
8. Wood D, Durrington PN, Poulter N, et al. Joint British Recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice on behalf of the British Cardiac society, British Hyperlipidemia Association, British Hypertension Society and endorsed by the British Diabetic Association. Heart 1998; 80(Suppl. 2): S1-29.
9. Российские рекомендации, разработанные группой экспертов ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Москва 2004.
10. Grundy SM. Consensus statement: role of the therapy with statins in patients with hypertriglyceridemia. Am J Cardiol 1998; 81(Suppl. 4A): 1B-6.
11. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein JL, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. JAMA 1996; 275: 128-33.
12. Illingworth DR, Erkelens DW, Keller U, et al. Defined daily doses in relation to hypolipidemic efficacy of lovastatin, pravastatin, and simvastatin. Lancet 1994; 343: 1554-5.
13. Davidson MH, Bakker-Arkema RG, Goldstein JL, et al. Efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. Am J Cardiol 1997; 79: 38-42.
14. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet, 1994, 344: 633 - 638. [Erratum. Lancet 1994; 344: 762].
15. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Effect of statins on triglyceride level. Am J Cardiol 1998; 81(Suppl. 4A): 27B-31.
16. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality: an overview of randomized trials. JAMA 1997; 278: 313-21.
17. VALIANT. Nippon Rinsho. 2002; 60(10):2034-8; Am Heart J 2003;145(5): 754-7.
18. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. Симвастатин (Зокор) 20 мг и ловастатин (Холетар) 40 мг у больных ИБС и первичной гиперхолестеринемией. Исследование эквивалентных доз. Клин фармакол тер 2001; 10(4): 1-4.
19. Final study report. The multiple-dose bioequivalence of two simvastatin oral formulations in healthy volunteers. Novo mesto 1998; 1-49.
20. Pasternak RC, Smith SC, Bairey CN, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. JACC 2002; 40(3): 567-72.
21. Denus S, Spinler SA, Miller K, et al. Statins and Liver Toxicity: A Meta-Analysis. Pharmacotherapy 2004; 24(5): 584-91.

Поступила 01/06-2007