

Жиляков А.В.<sup>1</sup>, Сивкова Н.И.<sup>2</sup>

## Комплексное обследование как фактор эффективности и безопасности терапии гонартроза у пациентов с избыточным весом

1 - Екатеринбургский медицинский центр, г. Екатеринбург; 2 - факультет политологии и социологии, Уральский государственный университет, г. Екатеринбург

*Zhilyakov A.V., Sivkova N.I.*

### Comprehensive survey as a factor in the effectiveness and safety of treatment of gonarthrosis in patients with obesity

#### Резюме

Целью данного исследования является доказательство необходимости расширения спектра обследований на первичном приеме пациентов с избыточным весом, страдающих гонартрозом. В исследование включено 29 пациентов с гонартрозом и имеющих избыточный вес. Также критерием отбора служила окружность талии у мужчин > 102 см, а у женщин > 88 см. Диагноз остеоартроз коленного сустава устанавливался на основании диагностических критериев Американского ревматологического колледжа. Биохимическими методами определяли показатели крови: СРП, глюкоза, мочевая кислота, АЛТ, АСТ, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, инсулин, С-пептид, лептин. Также применялось сонографическое исследование брюшной полости и сердца. На повторном приеме проводилась оценка результатов анализов и исследований, рассчитывались индексы атерогенности и массы тела пациентов. Диагностика метаболического синдрома проводилась на основании критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III, 2001 г.). Все исследуемые были разделены на четыре возрастные группы. В результате стратификации пациентов по различным антропометрическим и клиническим признакам, выявлено две основных группы пациентов. Это женщины в возрасте от 50 лет и мужчины среднего возраста. Проведенный статистический анализ не выявил значимых различий между этими двумя популяционными группами. Выявлено, что, несмотря на наличие у всех пациентов избыточного веса и аномальной окружности талии лишь у половины обратившихся на прием выявляется метаболический синдром, а повышенный индекс атерогенности только у 15%. Но почти у 30% пациентов обнаружена гипергликемия, а гиперинсулинемия подтверждена в 12,5% случаев. Частота гипертонической болезни составила в 92%. Морфологические и функциональные нарушения печени обнаружены в 66% и 32% соответственно. Все это диктует необходимость назначения больным гонартрозом в сочетании с избыточным весом расширенного спектра обследований и консультаций уже на первичном приеме.

**Ключевые слова:** Гонартроз, метаболический синдром, ожирение, диагностический алгоритм

#### Summary

The purpose of this study is to prove the need to optimize the algorithm evaluation of patients with overweight, suffering from gonarthrosis. The study included 29 patients with gonarthrosis and are overweight. Also served as a selection criterion waist circumference in men > 102 cm and women > 88 cm knee osteoarthritis diagnosis established on the basis of diagnostic criteria of the American College of rheumatological. Biochemical methods were determined blood parameters: C-RP, glucose, uric acid, ALT, AST, cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, insulin, C-peptide, leptin. Also used sonographic study of the abdomen and heart. On re-admission were evaluated the results of tests and studies were calculated atherogenic index and body weight of patients. Diagnosis of metabolic syndrome was based on criteria developed by an expert committee of the National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III, 2001). All previously studied were divided into four age groups. As a result, the stratification of patients on various anthropometric and clinical symptoms, revealed two main groups of patients. These are women between the ages of 50 and middle-aged men. Statistical analysis revealed no significant differences between these two population groups. Revealed that, despite the fact that all patients being overweight and an abnormal waist circumference only half applied to the reception reveals metabolic syndrome and elevated atherogenic index, only 15%. But almost 30% of patients detected hyperglycemia and hyperinsulinemia was confirmed in 12.5% of cases. The frequency of hypertension was 92%. Morphological

and functional disorders of the liver were found in 66% and 32% respectively. All this dictates the need to designate patients with gonarthrosis in combination with overweight wider range of tests and consultations are already on the primary reception.

**Keywords:** Gonarthrosis, metabolic syndrome, obesity, a diagnostic algorithm.

## Введение.

Обращение амбулаторных пациентов на первичный прием с жалобами на боль в коленных суставах составляет не менее 25% в практике участкового хирурга или терапевта. [7,8] Большинство из них это полные женщины в возрастной группе старше 50 лет. [13] Учитывая соотношение окружности талии и бедра, а также индекс массы тела вполне закономерно предположить у них наличие так называемого метаболического синдрома. [8,9,21] Метаболический синдром – представляет собой комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность – нарушение инсулиноопосредованной утилизации глюкозы периферическими тканями и как следствие, ведет к накоплению висцеральной жировой ткани, увеличению веса. [9,24,31]

Ожирение давно уже рассматривается ортопедами как фактор риска развития остеоартроза коленных суставов, главным образом с точки зрения их перегрузки [3,7,10]. Но в настоящее время получены данные о взаимосвязи манифестного остеоартроза и биохимических нарушений, характерных для метаболического синдрома. Также была выявлена взаимосвязь между дислипидемией и окислительным стрессом с эрозивными изменениями в хряще [9,31], ассоциации метаболического синдрома с более тяжелым поражением суставного хряща по данным артроскопии у пациентов остеоартрозом, осложненным вторичным синовитом [17].

Также у больных гонартрозом наиболее часто, наряду с ожирением, были обнаружены болезни сердечно-сосудистой системы, включая гипертоническую и ишемическую болезни сердца и цереброваскулярные нарушения, а также различные гастроэнтерологические заболевания (хронический гастрит, гепатит и пр.). В среднем у этих пациентов регистрировалось более 5 болезней на каждого обследованного (от 5,1 до 5,8) [24], что позволяет констатировать проблему полиморбидности остеоартроза коленного сустава как важнейшую при выборе методов диагностики сопутствующей патологии и назначении лечения [25].

Консервативное лечение на сегодняшний день приобрело характер определенных стандартов, согласованных международными антиревматическими организациями [19,23,27]. В зависимости от стадии и фазы заболевания этот стандарт состоит из сочетанного назначения анальгетических, противовоспалительных, хондропротективных и вискозоплиментарных препаратов [12,17,22,30]. Все эти лекарственные средства обладают не только положительным влиянием на течение основного заболевания, но и побочными эффектами. Так например, большинство противовоспалительных препаратов неселективны в своем действии, так как наряду с ингибированием ЦОГ-2 они угнетают также и ЦОГ-1, физиологический фермент, необходимый для нормального

функционирования клеток желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов [12,25,28].

Таким образом, для безопасного применения имеющегося стандарта терапии необходимо иметь четкий алгоритм обследований, выявляющий не только сопутствующую патологию, но и предикты побочных эффектов препаратов различных фармакологических групп. Соответственно, уже на первичном приеме перед врачом стоит задача назначения минимального, но в тоже время достаточного по охвату, спектра исследований. Необходимость такого подхода объясняется значительными временными и экономическими затратами на повторные посещения и обследования выполняемые как за счет средств ТФОМС, так и за счет больного.

*Целью* данного исследования является доказательство необходимости расширения спектра обследований на первичном приеме пациентов с избыточным весом, страдающих гонартрозом.

## Материалы и методы

В исследование включено 29 пациентов страдающих гонартрозом имеющих избыточный вес. Также критерием отбора служила окружность талии у мужчин > 102 см, а у женщин > 88 см. Однозначно из исследования исключались пациенты с болями в коленных суставах четкого травматического генеза. Диагноз остеоартроз коленного сустава устанавливался на основании диагностических критериев Американского ревматологического колледжа [11,18].

Всем пациентам проводили рентгенологическое и ультразвуковое обследование коленных суставов. Биохимическими методами определяли показатели крови: СРП, глюкоза, мочевая кислота, АЛТ, АСТ, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, инсулин, С-пептид, лептин. Из дополнительных методов диагностики применялось сонографическое исследование брюшной полости и сердца.

При сборе анамнеза дополнительно акцентировалось внимание на следующих вопросах:

1. длительность заболевания суставов.
2. наличие в анамнезе гипертонической болезни.
3. назначение гипотензивной терапии.
4. наличие видимых признаков гормональных нарушений.
5. посещение эндокринолога с начала заболевания артрозом.

На повторном приеме проводилось заполнение заранее утвержденного бланка исследуемого, оценка полученных результатов анализов и исследований, рассчитывался индекс атерогенности и индекс массы тела пациентов, согласно общепринятым методикам.

Диагностика метаболического синдрома проводилась на основании критериев, разработанных комитетом

экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III, 2001 г.).

Все больные находились на обследовании и амбулаторном лечении в Екатеринбургском Медицинском Центре в период январь - март 2011 г. Для обработки данных и статистического анализа использовалась программа SSPS 10.0

## Результаты и обсуждение

Методом кластерного анализа (two-step) предварительно все исследуемые были разделены на четыре возрастные группы. Распределение по возрасту и полу приведено в таблице №1. [Таблица № 1] Из таблицы № 1 видно, что преобладающее большинство пациентов (45%) – это женщины старше 50 лет, что соответствует результатам многих эпидемиологических исследований. Обращает на себя внимание наличие среди исследуемых значительной группы (до 31%) лиц мужского пола в возрастном интервале от 30 до 50 лет.

Антропометрические измерения, включающие в себя рост и массу тела, проводились у 23 пациентов. Данные по 6 пациентам отсутствовали в стандартной карте опроса.

Распределение индекса массы тела по возрастным группам приведено в таблице № 2. [Таблица № 2] Из таблицы № 2 видно, что основной контингент (43,5%) имел первую степень ожирения, чаще всего это были женщины пенсионного и пожилого возраста. Аналогичные данные демонстрирует вторая степень ожирения. Особый интерес для дальнейших исследований может представ-

лять из себя группа с третьей степенью ожирения, представленная в основном мужчинами среднего возраста.

На повторном приеме, используя полученные биохимические показатели липидного обмена и стандартную методику вычисления индекса атерогенности, было выделено две группы пациентов. В связи с недостаточно достоверной информацией три пациента были исключены из данных в этой таблице.

Распределение по индексу атерогенности по возрастным группам и полу приведено в таблице № 3. [Таблица № 3] Из таблицы № 3, видно, что вновь выделяется преобладающая группа пациентов с демографическими признаками – женщины в возрасте от 50 лет. Но, несмотря на то, что все они имеют избыточный вес (первая и вторая степень ожирения) индекс атерогенности не превышает 3. Повышенный индекс встречается только в 15,5% случаев, в основном у мужчин среднего возраста.

Одной из задач данного исследование было выявление частоты встречаемости метаболического синдрома. Распределения по наличию критериев метаболического синдрома в зависимости от возраста и пола приведены в таблице № 4. [Таблица № 4] Как видно из таблицы № 4, клинические и лабораторные признаки метаболического синдрома присутствуют у 52% исследуемых. В 28% случаев это женщины в возрасте 50 лет и старше, но хотелось бы отметить, что у 20% этого же возраста признаки метаболического синдрома отсутствуют. У четырех пациентов не удалось определить необходимые биохимические показатели наличия метаболического синдрома.

Таблица 1. Половозрастные характеристики обследуемых (в % от общего числа обследуемых, N=29)

Возрастная группа	Пол				ИТОГО
	Мужской		Женский		
	Чел	%	Чел	%	
Средний возраст (30-40 лет)	4	13,79	1	3,45	5
Предпенсионный возраст (41-50 лет)	5	17,24	2	6,90	7
Пенсионный (51-60 лет)	2	6,90	6	20,69	8
Пожилые (старше 60 лет)	2	6,90	7	24,14	9
ИТОГО	13	44,83	16	55,17	29

Таблица 2. Распределение индекса массы тела по возрастным группам (в % от общего числа обследованных на ИМТ, N =23)

Возрастная группа	ИМТ										Итого		
	Первая степень				Вторая степень				Третья степень				
	Мужской		Женский		Мужской		Женский		Мужской			Женский	
	Чел	%	Чел	%	Чел	%	Чел	%	Чел	%		Чел	%
Средний возраст (30-40 лет)	1	4,3	0	0	0	0	0	0	3	13	1	4,3	5
Предпенсионный возраст (41-50 лет)	3	13,0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4,3	4
Пенсионный (51-60 лет)	0	0	2	8,7	1	4,3	3	13,4	0	0	0	0	6
Пожилые (старше 60 лет)	1	4,3	3	13,0	1	4,3	2	8,7	0	0	1	4,3	8
ИТОГО	5	21,7	5	21,7	2	8,7	5	21,7	3	13	3	13	23

Таблица 3. Распределение индекса атерогенности по половозрастным характеристикам.  
(в % от общего числа обследованных на индекс атерогенности, N =26)

Возрастная группа	Норма (до 3)				Выше нормы (больше 3)				ИТОГО
	Пол				Пол				
	Мужской		Женский		Мужской		Женский		
	Чел	%	Чел	%	Чел	%	Чел	%	
Средний возраст (30-40 лет)	0	0	0	0	2	7,7	1	3,8	3
Предпенсионный возраст (41-50 лет)	4	15,4	1	3,8	0	0	0	0	5
Пенсионный (51-60 лет)	4	15,4	4	15,4	0	0	1	3,8	9
Пожилые (старше 60 лет)	2	7,7	7	26,9	0	0	0	0	9
<b>ИТОГО</b>	<b>10</b>	<b>38,4</b>	<b>12</b>	<b>46,1</b>	<b>2</b>	<b>7,7</b>	<b>2</b>	<b>7,6</b>	<b>26</b>

Таблица 4. Распределение обследуемых по наличию критериев метаболического синдрома в зависимости от возраста и пола. (в % от общего числа обследованных, N =25)

Возраст	НЕТ МС				ЕСТЬ МС				ИТОГО
	Мужской		Женский		Мужской		Женский		
	Чел	%	Чел	%	Чел	%	Чел	%	
Средний возраст (30-40 лет)	1	4,0	0	0	2	8,0	1	4,0	4
Предпенсионный возраст (41-50 лет)	3	12,0	0	0	1	4,0	1	4,0	4
Пенсионный (51-60 лет)	1	4,0	1	4,0	1	4,0	4	16,0	7
Пожилые (старше 60 лет)	2	8,0	4	16,0	0	0	3	12,0	9
<b>ИТОГО</b>	<b>7</b>	<b>28,0</b>	<b>5</b>	<b>20,0</b>	<b>4</b>	<b>16,0</b>	<b>9</b>	<b>36,0</b>	<b>25</b>

Таким образом, в результате стратификации пациентов повышеперечисленным признакам, выявлено две наиболее часто встречающиеся группы пациентов. Это женщины в возрасте от 50 лет и старше (13 чел) и мужчины от 30 до 50 лет (9чел).

Количественные биохимические показатели выбранных групп были преобразованы в номинальные шкалы, отражающие результат относительно принятой нормы. Для анализа статистических различий использовался критерий  $\chi^2$ , а также коэффициент Крамера. Проведенный

статистический анализ не выявил значимых различий по анализируемым биохимическим и анамнестическим параметрам между этими двумя популяционными группами. Это говорит о том, что предлагаемый алгоритм диагностического обследования универсален и независит от возраста и пола обследуемых.

В целом по исследуемой группе было получено следующее распределение результатов биохимических показателей [Диаграмма №1]. Данная диаграмма отражает только случаи выявления отклонений от нормы.



Диаграмма № 1. Распределение результатов биохимических показателей обследуемых (% рассчитаны от общего числа обследуемых по каждому показателю)

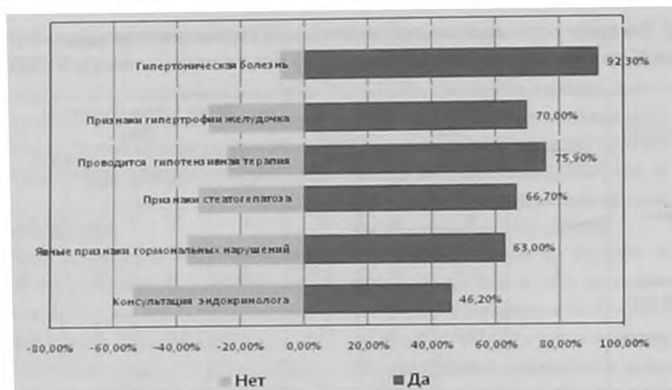


Диаграмма № 2. Результаты дополнительного анамнестического опроса обследуемых (% рассчитаны от общего числа обследуемых по каждому показателю)

Из диаграммы № 1 видно, что отклонения от нормы, более чем на 20%, имеется у 7 показателей из 12. Как уже сообщалось, признаки метаболического синдрома выявлены у 50% обратившихся, но в тоже время гипергликемия - у 29%, а гиперинсулинемия встречалась только в 12%. Лептин был повышен почти в 90% случаев. Отдельный интерес представляет группа с пониженным значением мочевой кислоты и лептина.

Результаты дополнительного анамнестического опроса приведены на диаграмме № 2. При составлении этой диаграммы использовались данные всех 29 пациентов. [Диаграмма №2] Обращает на себя внимание, что признаки гипертонической болезни, присутствуют более чем у 92% исследуемых, а в тоже гипотензивную терапию получают не более 76%. Частота эхо-структурных изменений печени встречается в 66,7%, явные признаки гормональных нарушений в 63%. Все пациенты имели избыточный вес, но консультировались у эндокринолога около 46% и чаще всего по поводу других патологий..

## Выводы

Анализируя все вышеприведенные результаты можно прийти к выводу, что, несмотря на наличие у всех пациентов, участвующих в исследовании, избыточного веса и аномальной окружности талии лишь у половины обратившихся на прием выявляется метаболический синдром, а повышенный индекс атерогенности только у 15%. В тоже время, патологические значения основных предикторов возможных побочных эффектов лекарственных препаратов, а также симптомов сопутствующих заболеваний, выявляются практически у всех пациентов.

Почти у 30% пациентов обнаружена гипергликемия, а гиперинсулинемия подтверждена в 12,5% случаев. Эта ситуация накладывает определенные ограничения на на-

значение хондропротективной терапии препаратами, содержащими глюкозамин, а также диктует необходимость поддерживающей метаболической терапии для снижения массы тела.

Учитывая, что гипертоническая болезнь встречается в 92%, а эхо-признаки гипертрофии левого желудочка в 70%, следовательно, у большой группы пациентов с остеоартрозом имеется повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений от длительной, комплексной терапии, включающей в себя не только лекарственные средства, но и методы физической реабилитации и физиотерапии. Часто встречающиеся морфологические и функциональные нарушения печени могут служить ограничением к терапии симптом-модифицирующими препаратами. Также, судя по диаграмме, отмечается незначительное направление пациентов данной категории на консультацию к эндокринологу.

Все это диктует необходимость назначения расширенного спектра обследований и консультаций всем пациентам уже на первичном приеме. Назначая рекомендованные обследования врач учитывает современные знания об остеоартрозе как системной метаболической патологии, а также неизбежность побочных реакций от часто назначаемых препаратов, особенно у пожилых полиморбидных пациентов с гонартрозом. ■

*Жиликов А.В., к.м.н., хирург Екатеринбургского медицинского центра, г. Екатеринбург; Сивкова Н.И., кандидат социологических наук, доцент факультета политологии и социологии Уральского государственного университета, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Жиликов А.В., 620000, Екатеринбург, ул. Старых большевиков, 5, e-mail: doctor-zhilyakov@rambler.ru*

## Литература:

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете. Кардиология, 2000, 10, с. 74-87.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Российский медицинский журнал, 2001, 2, с. 56-60.

3. Дедов И.И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. М., 2000, с. 3-4.
4. Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеиды низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы. Клини. иммунология, 2001, 3, с. 6-15.
5. Збровский А.Б., Стажаров М.Ю., Мартемьянов В.Ф. Ферменты пуринового метаболизма в диагностике и дифференциальной диагностике остеоартроза и подагрического артрита. Тер. архив, 2000, 4, с. 21-24.
6. Ивлева А.Я. Новые перспективы превентивной фармакотерапии при метаболическом синдроме. Тер. архив, 2005, 4, с. 90-93.
7. Коваленко В.Н. Остеоартроз [Текст] / В.Н.Коваленко, О.П.Борткевич // Практическое руководство. - К.: Морион, 2003. - 448 с.
8. Кратнов А.Е. Связь первичного остеоартроза и метаболического синдрома / А.Е.Кратнов, К.В. Курылева, А.А. Кратнов // Клиническая медицина. - 2006. - №6. - С.42-46.
9. Кратнов А.Е., Курылева К.В., Кратнов А.А. Связь первичного остеоартроза и метаболического синдрома. Клини. медицина, 2006, 6, с. 42-46.
10. Курылева К.В. Остеоартроз и метаболический синдром: клинико-иммунологические взаимосвязи. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук, Ярославль, 2005, с. 10-18.
11. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. М.: «Ассоциация ревматологов России», 2007, с. 41-50.
12. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003, с. 144-145.
13. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности. Consilium Medicum том 11 / №2 2009
14. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, с. 577-578.
15. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР»: эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут. на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемией. Рус. мед. журнал, 2006, 14(10), с. 790-795.
16. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2004, 972 с.
17. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза. Влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. Рус. Мед. журн. 2005;13 (8): 539-43.
18. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. Criteria for classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1991. pp 12.
19. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. Arthritis Rheum 2000;43:1905-15.
20. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. N. Engl. J. Med., 1996, 334 (9), p. 574-579.
21. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome. Angiology, 2004, Vol. 55 (6), p. 589-612.
22. Droge W. Free radical in the physiological control of cell function. Physiol. Rev., 2002, 82, p. 45-47.
23. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). Ann Rheum/ Dis 2003;62:1145-1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742
24. Ford E.S. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study / E.S. Ford // Atherosclerosis. - 2004. - Vol.173, №2. - P.309-314.
25. Graham DJ, Campen DH, Hui R et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. Lancet. 2005;365:475-81.
26. Halcox J.P. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. Circulation, 2004, Jun 1, 109 (21, suppl. 1), II 42-48.
27. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). Ann Rheum Dis. 2003;62,1145-1155.
28. Laporte J-R, Ibanez L et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. Drug Safety 2004; 27(6):411-420.
29. Liao J.K. Clinical implications for dtatin pleiotropy. Curr. Opin. Lipidol., 2005 Dec., 16(6), p. 624-629.
30. Lemieux S. Genetic susceptibility to visceral obesity and related clinical implications. Int. J. of Obes., 1997, 21(10), p. 831-838.
31. Reaven G.V. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988, Vol.37, p. 1595-1607.
32. Sorrentino S, Landmesser U. Nonlipid-lowering effects of statin. Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med, 2005 Dec, 7(6), p. 459-466.
33. 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) NIH Publication, 2005, 5, N 01-3670.