

© ШЕК А. Б., КУРБАНОВ Р. Д., АБДУЛЛАЕВА Г. Ж., НАГАЙ А. В., ХОШИМОВ Ш. У., НИЗАМОВ У. И., ЗИЯЕВА А. В.
УДК:616.12-005.4:57.5.174.015.3:615.272.4-085-06
DOI: 10.20333/2500136-2017-2-35-41

СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА CYP3A5 И SLCO1B1 С МЫШЕЧНЫМИ СИМПТОМАМИ, ВЫЗВАННЫМИ СИМВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ИБС, ЭТНИЧЕСКИХ УЗБЕКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

А. Б. Шек, Р. Д. Курбанов, Г. Ж. Абдуллаева, А. В. Нагай, Ш. У. Хошимов, У. И. Низамов, А. В. Зияева
Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкент 100052, Узбекистан

Цель исследования. Изучить возможное влияние полиморфизма генов CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLCO1B1 (521T>C) и BCRP (ABCG2, 421C>A) на возникновение мышечных симптомов при лечении симвастином у больных ишемической болезнью сердца, этнических узбеков.

Материал и методы. В исследование по методу «случай-контроль» были включены 63 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Группу «случай» составили 13 пациентов, у которых были зарегистрированы клинические симптомы миопатии, у 4 из них одновременно отмечено повышение уровня трансаминаз >3 раз. В группу «контроль» были включены 50 пациентов с хронической ИБС, без побочных эффектов при лечении симвастином. Генотипирование было выполнено PCR-RFLP методом.

Результаты. При сравнении распространенности наиболее часто встречающихся гомозиготных генотипов с вариантными, оказалось, что в группе «случай» преобладал генотип *3/*3 гена CYP3A5 (ОШ 8,56; 95% ДИ 2,14-34,1; P=0,003). При сравнении частоты распределения аллелей гена SLCO1B1 в группе случаев преобладало носительство аллели C (ОШ 3,54; 95%; ДИ 1,35-9,27; $\chi^2=5,7$; P=0,017).

Заключение. У больных ИБС, этнических узбеков, носительство генотипа *3/*3 гена CYP3A5 и аллеля C гена SLCO1B1 ассоциировано с мышечными симптомами вызванными симвастином.

Ключевые слова: непереносимость статинов, полиморфизмы генов CYP3A5, CYP2C9, SLCO1B1, BCRP.

Для цитирования: Шек АБ, Курбанов РД, Абдуллаева ГЖ, Нагай АВ, Хошимов ШУ, Низамов УИ, Зияева АВ. Связь генетического полиморфизма CYP3A5 и SLCO1B1 с мышечными симптомами, вызванными симвастином у больных ИБС, этнических узбеков: результаты исследования случай-контроль. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):35-41. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-35-41

CONNECTION OF THE GENETIC POLYMORPHISM CYP3A5 AND SLCO1B1 WITH THE MUSCULAR SYMPTOMS, CAUSED BY SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH CHD, ETHNIC UZBEKS: RESULTS OF THE CASE-CONTROL STUDY

B. Shek, R. D. Kurbanov, G. J. Abdullaeva, A. V. Nagay, S. U. Hoshimov, U. I. Nizamov, A. V. Ziyaeva
Republican Specialised Centre of Cardiology, Tashkent 100052, Uzbekistan

The aim of the research. To study the possible influence of polymorphism of the genes CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLCO1B1 (521T>C) and BCRP (ABCG2, 421C>A) on the occurrence of muscle symptoms in the treatment of simvastatin in patients with coronary heart disease, ethnic Uzbeks.

Material and methods. In the "case-control" study, 63 patients with chronic coronary heart disease (CHD) were included. The "case" group was consisted of 13 patients who had clinical signs of myopathy, and 4 of them simultaneously showed an increase in the level of transaminases > 3 times. The "control" group included 50 patients with chronic coronary heart disease, without side effects when treated with simvastatin. Genotyping was performed by the PCR-RFLP method.

Results. When comparing the prevalence of the most common homozygous genotypes with variant, it turned out that the genotype *3/*3 of the CYP3A5 gene was prevailed in the "case" group (OSh 8.56, 95% DI 2.14-34.1, P = 0.003). When comparing the distribution frequency of alleles the SLCO1B1 gene in the group "case" the carriage of allele C was prevailed (OSh 3.54, 95%, DI 1.35-9.27, $\chi^2 = 5.7$, P = 0.017).

Conclusion. In patients with CHD, ethnic Uzbeks, the carriage of the genotype *3/*3 of the CYP3A5 gene and the C allele of SLCO1B1 gene is associated with muscular symptoms caused by simvastatin.

Key words: statin intolerance, polymorphisms of the genes CYP3A5, CYP2C9, SLCO1B1, BCRP.

Citation: Shek BB, Kurbanov RD, Abdullaeva GJ, Nagay AV, Hoshimov SU, Nizamov UI, Ziyaeva AV. Connection of the genetic polymorphism CYP3A5 and SLCO1B1 with the muscular symptoms, caused by simvastatin in patients with CHD, ethnic uzbeks: results of the case-control study. Siberian Medical Review. 2017;(2):35-41. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-35-41

Введение

Лечение статинами — краеугольный камень профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их применение в большинстве случаев безопасно и хорошо переносится [1]. Клинические исследования за более чем 20 лет продемонстрировали, что статины предупреждают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, большие сердечно-сосудистые осложнения (инсульт, инфаркт миокарда), а также общую смертность [2,3]. Со снижением уровня холестерина также связывают определённые успехи, достигнутые в снижении сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире [4].

Побочные эффекты статинов, по данным многоцентровых исследований, встречаются относительно редко, примерно у 1-5% исследуемых в виде миалгии и повышения ферментов печени, которые обычно носят обратимый характер и проходят после отмены препаратов [5]. В то же время, в практической деятельности частота побочных эффектов может быть выше, поскольку в многоцентровые исследования не включают пациентов с непереносимостью статинов в анамнезе [6].

Известно, что Европейское общество атеросклероза (EAS) в своём документе сфокусировало внимание на ассоциированных с приёмом статинов мышечных симптомах (SAMS) [7], которые действительно являются наиболее частыми среди побочных эффектов, однако это может привести к недооценке истинного количества пациентов с непереносимостью статинов [8]. Канадская рабочая группа в своём обновлённом документе [9] предлагает различать полную и частичную непереносимость статинов, в зависимости от непереносимости любого статина в начальной дозе или некоторых статинов в определённой дозе.

Как известно, целью исследования GAUSS-3 явилось сравнение эффективности моноклонального антитела — ингибитора PCSK9 Эволюкумаба по сравнению с ингибитором пристеночной абсорбции холестерина эзетимибом у пациентов (n = 511) с непереносимостью статинов, что позволит выработать стратегию ведения больных с непереносимостью статинов [10]. Отличительной особенностью подобных исследований является довольно высокий процент выявления больных с непереносимостью статинов, хотя в большинстве отбираются пациенты с мышечными симптомами, как, например, 832 из 7924 (10,5%) обследованных через 1 месяц после лечения в исследовании PRIMO [11].

Известно, что предрасполагающими факторами, повышающими частоту побочных эффектов статинов являются принадлежность к азиатской расе и генетические полиморфизмы, связанные с метаболизмом статинов [12, 13], что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить возможное влияние полиморфизма генов CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLCO1B1 (521T>C) и VCRP (ABCG2, 421C>A) на возникновение мышечных симптомов при лечении симвастатином у больных ишемической болезнью сердца, этнических узбеков.

Материал и методы

Исследование проводилось по методу случай-контроль, согласно протоколу, одобренному локальным этическим комитетом Республиканского специализированного центра кардиологии. У всех пациентов было получено информированное согласие до проведения исследования. В исследование были включены 63 больных с хронической ишемической

болезнью сердца (ИБС), верифицированной по наличию инфаркта миокарда в анамнезе, результатам функциональных тестов и/или коронарографии. Группу «случай» составили 13 пациентов, у которых при назначении начальной дозы симвастатина 10-20 мг/сут, в течение года были зарегистрированы мышечные симптомы, связанные с симвастатином, сопровождавшиеся повышением уровня КФК в 3 и более раз, у 4 больных одновременно отмечалось повышение уровня трансаминаз выше 3 верхних норм.

В группу «контроль» были включены 50 пациентов с хронической ИБС, при условии переносимости лечения симвастатином 20-40 мг и отсутствии побочных эффектов в течение 1 года и более.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 месяца, больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, требующим лечения инсулином, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью выше II ФК (NYHA), хронической почечной и печёночной недостаточностью, а также до поступления имевших повышенный уровень трансаминаз.

Базисная терапия включала: антиагреганты (100%), бета-адреноблокаторы (бисопролол, 100%), при необходимости, ингибиторы АПФ (90%) и нитраты (60 %).

Для оценки клинического статуса изучали факторы риска: повышенное АД, курение, индекс массы тела, сахарный диабет (СД); клинические и биохимические показатели; ЭКГ в 12 отведениях; 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ; тест с физической нагрузкой на велоэргометре; Эхокардиографию (ЭхоКГ) и оценку толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ); коронарографию.

Спектр липидов крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), биохимические показатели (АлАТ, АсАТ, КФК), определяли на автоанализаторе «Daytona» («Randox», Ирландия). Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ (от. ед).

Выделение ДНК производили из цельной крови с помощью набора «Diatom™ DNA Prep 200» по стандартному протоколу фирмы производителя (лаборатория «Isogene», Россия). Типирование образцов ДНК производилось с использованием системы энзиматической амплификации. Для проведения ПЦР амплификации использовали наборы лаборатории «SibEnzyme» (Россия).

Использовалась следующая последовательность праймеров:

Для CYP3A5 (6986A>G)
 F- (5-CCTGCSTTCAATTTTCACT-3)
 R- (5-GGTCCAAACAGGGAAGAGGT-3).
 Для CYP2C9*2 (430C>T)
 F- (5-ATC CAC ATG GCT GCC CAG TGT CA-3)
 R- (5-CAC ATG AGC TAA CAA CCA GAC TCA-3).
 Для CYP2C9*3 (1075A>C)
 F5'-TGCACGAGGTCCAGAGGTAC-3'
 R5'-ACAACTTACSTTGGGAATGAGA-3'
 Для VCRP (421C>A)
 F- (5-TGTTGTGATGGGCACTCTGATG-3)
 R- (5-ATCAGAGTCATTTTATCCACAC -3)

Для SLCO1B1 (521T>C):

F- 5-TTG TCA AAG AAG TTT GCA AAG TG-3

R- 5-GAA GCA TAT TAC CCA TGA GC -3

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности пакета статистического анализа Statistica 6.0.

Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 , а также точный критерий Фишера для небольших выборок.

Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 .

Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (odds ratio – ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Различия по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми, если ДИ для ОШ не включал в себя единицу. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении основных исходных показателей обследованные в I (случай) и II (контроль) группе не имели различий (табл. 1). Непереносимостью считали появление вышеуказанных клинических симптомов, сопровождавшихся изменением биохимических показателей, при применении дозы симвастина 10-20 мг/сут. Поэтому медиана дозы симвастина в группе «случай» была в 2 раза меньше, чем в группе «контроль».

Таблица 1

Общая характеристика обследованных, n (%)*

Показатель	I «случай», n=13	II «контроль», n=50
Мужчины	6 (46%)	28 (56%)
Женщины	7 (54%)	22 (44%)
Возраст,	55,9±11,5	61,7±9,0
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (15%)	16 (32%)
Сахарный диабет типа 2	2 (15%)	16 (32%)
Продолжительность лечения, месяцы	3-12	12-24
Доза симвастина, Медиана (диапазон), мг/сут	15 (10-20)	30 (20-40)
Общий ХС, мг/дл	216,5±41,5	205,1±35,5
ТГ, мг/дл	150,6±54,4	186,7±91,9
ХС ЛПНП, мг/дл	136,6±40,1	127,1±27,5
ХС ЛПВП, мг/дл	47,25±12,4	40,8±10,3
ХС ЛПОНП, мг/дл	30,1±10,9	37,6±18,2
КА, отн.ед.	4,0±1,0	4,3±1,2

Примечание: * – во всех случаях межгрупповые различия $P > 0,05$.

Частота изучаемых генотипов у больных ($n = 63$) и здоровых лиц ($n = 41$) во всех случаях соответствовала равновесному распределению Харди-Вайнберга.

При сравнении распространенности наиболее часто встречающихся гомозиготных генотипов с вариантными (табл. 2), оказалось, что в группе «случай» преобладали генотип *3/*3 гена CYP3A5 (ОШ 8,56; 95% ДИ 2,14-34,1; $P = 0,003$) и варианты генотипы TC и CC гена SLCO1B1 (ОШ 4,11; 95% ДИ 1,15-14,8), однако, в последнем случае отмечалось значение $P = 0,05$. При сравнении частоты распределения аллелей гена SLCO1B1 в группе случай (10/10) и в группе контроль (15/72), носительство аллеля С преобладало у больных с вызванными симвастином мышечными симптомами (ОШ 7,2; 95% ДИ 1,70-13,56; $\chi^2 = 8,0$; $P = 0,005$).

Таким образом, результаты исследования показали, что у больных ИБС с вызванными симвастином мышечными симптомами достоверно чаще встречались генотип *3/*3 гена CYP3A5 и носительство аллеля С гена SLCO1B1.

Со времён классического исследования 4S, вплоть до 2012 года, симвастин был одним из наиболее часто выписываемых генерических статинов в мире. В связи с этим проведено большое количество исследований, с целью установить зависимость клинических и фармакокинетических особенностей симвастина от генетических детерминант, что делает возможным выявление причин его непереносимости у некоторых больных.

Существует более 30 семейств фармакометаболизирующих ферментов, среди которых важную роль играет полигенный эффект CYP3A семейства P-450, ответственных за метаболизм свыше 75% всех используемых в клинической практике лекарств, в том числе и статинов [14-16]. При этом активность CYP3A является суммой активности семейства энзимов, включая CYP3A4 и CYP3A5 [17]. Установлено, что симвастин метаболизируется как через CYP3A4, так и – CYP3A5 [18], поэтому ингибирование этих энзимов, например, грейпфрутовым соком существенно повышает его концентрацию в крови [19].

В отличие от CYP3A4, который контролируется множеством полиморфизмов, полиморфизм CYP3A5 (6986A>G) может быть полностью функциональным (3A5*1) или полностью отсутствовать (3A5*3) [17]. Поскольку CYP3A5 представляет по меньшей мере 50% общего содержания CYP3A в печени, у людей, экспрессирующих этот функциональный полиморфизм, можно рассматривать его как важный маркер индивидуальных и этнических различий в метаболизме и эффекте зависящих от него лекарств. При этом существуют 30-кратные индивидуальные различия в экспрессии CYP3A5 в некоторых популяциях. В то же время *3 аллель, указывающий на низкий уровень метаболически активного CYP3A5 (генотип *1*3) или полное его отсутствие (генотип *3*3), является наиболее частым среди популяций, составляя: среди европейцев 85-95%, афроамериканцев – 27-55%, корейцев – 30%, мексиканцев – 25%, японцев – 15% и 60% среди коренных обитателей Северной Америки [17,20].

Так как экспрессия *3 аллеля сопровождается снижением активности CYP3A5, это может способствовать увеличению концентрации зависящих от него статинов в плазме крови. В исследовании Kim et al. [21] в группе здоровых волонтеров корейской национальности была обнаружена более высокая (в 3,3 раза выше) 12-часовая экспозиция симвастина в крови у носителей генотипа CYP3A5 *3*3, что подтвердилось в другом исследовании, среди афро-американцев [22], но не у европейцев. Также в ряде исследований была показана

Таблица 2

Распределение изучаемых генотипов полиморфных маркеров генов в группах «случай» и «контроль» (1:3,85)

Генотипы		I «случай», n=13	II «контроль», n=50	ОШ, P
СYP3A5	*3/*3	7 (53,8%)	6 (12,0%)	ОШ 8,56 95% ДИ 2,14-34,1 χ^2 8,63; P=0,003
	*1-носители: *1/*3 и *1/*1	6 (46,2%)	44 (88,0%)	
СYP2C9*2	*1/*1	9 (69,2%)	39 (78,0%)	ОШ 0,64 95% ДИ 0,16-2,46 χ^2 0,88; P=0,77
	Варианты *2-носители: *1/*2 и *2/*2	4 (30,8%)	11 (22,0%)	
СYP2C9*3	*1/*1	10 (76,9%)	42 (84,0%)	ОШ 0,64 95% ДИ 0,14-2,83 χ^2 0,036; P=0,85
	*3-носители: *1/*3 (нет *3/*3)	3 (23,1%)	8 (16,0%)	
BCRP	С-носители: СА (нет СС)	4 (30,8%)	8 (16,0%)	ОШ 2,33 95% ДИ 0,58-9,46 χ^2 0,66; P=0,42
	АА	9 (69,2%)	42 (84,0%)	
SLCO1B1	С-носители ТС, СС	8 [^] (61,5%)	14 ^{^^} (28,0%)	ОШ 4,11 95% ДИ 1,15-14,8 χ^2 3,74; P=0,05
	ТТ	5 (38,5%)	36 (72,0%)	
SLCO1B1 (аллели)	С-аллели	10 (38,5%)	15 (15,0 %)	ОШ 3,54; 95% ДИ 1,35-9,27; χ^2 =5,7; P=0,017
	Т-аллели	16 (61,5%)	85 (85,0 %)	

Примечание: [^] – из них 2 с СС-генотипом; ^{^^} – из них 1 с СС-генотипом.

связь носительства генотипа СYP3A5*3*3 с более высокой гиполипидемической эффективностью симвастина у европеоидов и китайцев [23,24]. В то же время, в исследовании Fiegenbaum et al. не была обнаружена взаимосвязь между носительством СYP3A5*3 и эффективностью или переносимостью симвастина [25].

Таким образом, метаболизм симвастина складывается из эффектов, обусловленных СYP3A4 и функционального СYP3A5; существование этого двойного пути частично затеняет клинические эффекты генетического полиморфизма СYP3A5, но в случае его недостаточности, требует большего спектра общей активности СYP3A у индивидуумов, в частности, большего участия СYP3A4 [30, 31].

Как уже отмечалось выше, 85% европеоидов не экспрессируют функционально полноценный СYP3A5. Однако, нехватка функционального СYP3A5, заменяется у них метаболизмом через универсально выраженный СYP3A4 [26,27], что, возможно, является компенсаторным механизмом выработанным в ходе эволюции. Этим могут объясняться отличия в эффекте симвастина у азиатов [21,24] и афроамериканцев [21], у которых в общей сумме метаболизма важная роль принадлежит СYP3A5.

Таким образом, наблюдаемая частота непереносимости симвастина в настоящем исследовании у пациентов этнических узбеков, может объясняться увеличением экспозиции его лактоновой формы в плазме крови. Норвежские исследователи [28], методом морфологического анализа обнаружили, что обе формы симвастина: лактон, вследствие высокой

липофильности способный проникать в мышцы, и кислота потенциально могут уменьшать количество «жизнеспособных» клеток в мышечной ткани.

Активный транспорт статинов, главным образом, зависит от транспортеров лекарств, принадлежащих к двум семействам мембранных протеинов плазмы: АТФ-связанных каскадных (ABC) и растворимых переносчиков (OATP/SLCOs). Однонуклеотидный полиморфизм гена растворимого белка-переносчика SLCO1B1 (с.521Т>С) снижает транспортную активность OATP1B1, который уменьшает захват печенью кислотной формы симвастина, что сопровождается увеличением его концентрации в плазме крови и соответственно, риска миопатии при использовании высоких доз симвастина [29,30].

Как известно, впервые в исследовании SEARCH была установлена ассоциация между полиморфизмом гена растворимого переносчика SLCO1B1 (с.521Т>С) и развитием миопатии среди пациентов, получавших 80 мг/сут симвастина для носителей С-аллели (30). В исследование были включены 12 064 пациента, перенесших инфаркт миокарда, рандомизированные в 2 группы, получавшие симвастин в дозе 20 и 80 мг/сут. Спустя 5 лет диагноз «установленной» миопатии, основанной на мышечных симптомах и повышении уровня КФК >10 раз был зарегистрирован у 49 из 6031 пациента, получавших лечение симвастином в дозе 80 мг/сут, и ещё у 49 обследованных была зарегистрирована «начинающаяся» миопатия с повышением уровня КФК >3 раз и <5 раз при одновременном повышении уровня АЛТ более чем в 1,7 раз от исходного. В противоположность только 2 «установленных» и 6 «начинающихся» случаев миопатии были идентифицированы среди 6033 пациентов, получавших симвастин в дозе 20 мг/сут. При этом наличие одного медленного аллеля С гена SLCO1B1 (с.521Т>С) в исследовании SEARCH повышало вероятность статин-индуцированной миопатии в 4,5 раза (95% ДИ 2,6-7,7), а при гомозиготном СС носительстве - более чем в 16 раз (95% ДИ 4,7-61,1) по сравнению с ТТ-носителями.

Несомненно, что результаты большинства последующих исследований, подтвердивших или опровергнувших полученные в SEARCH результаты, не соответствуют его дизайну: по количеству обследованных, дозе симвастина, длительности лечения, либо этническим (европеоиды) особенностям.

Заключение

У больных ИБС, этнических узбеков, с вызванными симвастином мышечными симптомами, достоверно чаще встречались генотип *3/*3 гена СYP3A5 и носительство аллеля С гена SLCO1B1.

Литература

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D.. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias:

- the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2011;32 (14):1769–1818.DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R.. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.. *Lancet*. 2005; 366 (9493):1267-78.DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
 3. Hague WE, Simes J, Kirby A, Keech AC, White HD, Hunt D, Nestel PJ, Colquhoun DM.. Long-Term Effectiveness and Safety of Pravastatin in Patients With Coronary Heart Disease: Sixteen Years of Follow-Up of the LIPID Study. *Circulation*. 2016; 133(19):1851-60.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018580.
 4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356 (23):2388-98.DOI: 10.1056/NEJMsa053935.
 5. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005.. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(8A):6C-26C.DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.12.006.
 6. Maningat P, Breslow JL.. Needed: Pragmatic Clinical Trials for Statin-Intolerant Patients.. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365((24)):2250-2251.DOI: 10.1056/NEJMp1112023.
 7. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN.. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Etiology and Management. *European Heart Journal*. 2015; 36 (17):1012-22.DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.
 8. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003; 289(13):1681-90.DOI: 10.1001/jama.289.13.1681.
 9. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J.. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2013; 29 (12):1553-1568.DOI: 10.1016/j.cjca.2013.09.023.
 10. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Stroes E, Sattar N, Preiss D, Mancini GBJ, Ballantyne CM, Catapano A, Gouni-Berthold I, Stein EA, Xue A, Wasserman SM, Scott R, Thompson PD.. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial. *Clinical Cardiology*. 2016; 39 (3): 137–144.DOI: 10.1002/clc.22518.
 11. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2005; 19(6):403–414.DOI: 10.1007/s10557-005-5686-z.
 12. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezhov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Ligezan D, Fras Z, Moriarty PM, Muntner P, Goudev A, Ceska R, Nicholls SJ, Broncel M, Nikolic D, Pella D, Puri R, Rysz J, Wong ND, Bajnok L, Jones SR, Ray KK, Mikhailidis DP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015; 11(1):(1).DOI: 10.5114/aoms.2015.49807.
 13. Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R, Azumaya CT, Wei C, Chen Y, Mosqueda-Garcia R, Ambrose HJ.. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 71(3):341-55.DOI: 10.1007/s00228-014-1801-z.
 14. Furge LL, Guengerich FP. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism and chemical toxicology: An introduction. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 2006; 34(2):66-74.DOI: 10.1002/bmb.2006.49403402066.
 15. Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*. 2008;21((1)):70–83.DOI:10.1021/tx700079z.
 16. Paulussen A, Lavrijsen K, Bohets H, Hendrickx J, Verhasselt P, Luyten W, Konings F, Armstrong M.. Paulussen A, Lavrijsen K, Bohets H, Hendrickx J, Verhasselt P, Luyten W, Konings F, Armstrong M. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(5):415-424.
 17. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E.. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis for polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genetics*. 2001; 27(4): 383-91.DOI: 10.1038/86882.
 18. Prueksaritanont T, Ma B, Yu N.. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003; 56(1):120-4.
 19. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ.. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000; 68(4):384-90.DOI: 10.1067/mcp.2000.110216.
 20. Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He YQ, Klein K, Nuessler AC, Neuhaus P, Klattig J, Eisel R, Koch I, Zibat A, Brockmöller J, Halpert JR, Zanger UM, Wojnowski L. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(9):773–779.
 21. Kim KA, Park PW, Lee OJ, Kang DK, Park JY.. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 47(1):87–93.DOI: 10.1177/0091270006295063.
 22. Kitzmiller JP, Luzum JA, Baldassarre D, Krauss RM, Medina MW.. CYP3A4*22 and CYP3A5*3 are associated with increased levels of plasma simvastatin concentrations in the cholesterol and pharmacogenetics study cohort. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014; 24(10):486–491. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000079.
 23. Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, Fromm MF, Schwab M, Eichelbaum M, Strandberg T.. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004; 14(8):523–5.
 24. Li YP, Zhang LR, Jia M, Hu XJ.. CYP3A1*3 allele is associated with lipid-lowering efficacy of simvastatin and atorvastatin in Chinese women. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;51(2):181–8.DOI: 10.1177/0091270010370589.
 25. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, Hutz MH.. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 78(5):551–558.DOI: 10.1016/j.cpt.2005.08.003.
 26. Sata F, Sapone A, Elizondo G, Stocker P, Miller VP, Zheng W, Raunio H, Crespi CL, Gonzalez FJ.. CYP3A4 allelic variants with amino

acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000;67(1):48-56.DOI: 10.1067/mcp.2000.104391.

27. Evans WE, McLeod HL.. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 248 (6):538-49.DOI: 10.1056/NEJMra020526.

28. Skottheim IB, Gedde-Dahl A, Hejazifar S, Hoel K, Asberg A.. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008; 33(4-5):317 – 325.DOI: 10.1016/j.ejps.2007.12.009.

29. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and Genomics*.. 2006;16(12):873-879.DOI: 10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90.

30. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R.. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy - a genomewide study. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):789-799.DOI: 10.1056/NEJMoa0801936.

References

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D.. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2011;32 (14):1769 – 1818.DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.

2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R.. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.. *Lancet*. 2005; 366 (9493):1267-78.DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.

3. Hague WE, Simes J, Kirby A, Keech AC, White HD, Hunt D, Nestel PJ, Colquhoun DM.. Long-Term Effectiveness and Safety of Pravastatin in Patients With Coronary Heart Disease: Sixteen Years of Follow-Up of the LIPID Study. *Circulation*. 2016; 133(19):1851-60.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018580.

4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356 (23):2388-98.DOI: 10.1056/NEJMsa053935.

5. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005.. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(8A):6C-26C.DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.12.006.

6. Maningat P, Breslow JL.. Needed: Pragmatic Clinical Trials for Statin-Intolerant Patients.. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365((24)):2250-2251.DOI: 10.1056/NEJMp1112023.

7. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN.. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Etiology and Management. *European Heart Journal*. 2015; 36 (17):1012-22.DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.

8. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003; 289(13):1681-90.DOI: 10.1001/jama.289.13.1681.

9. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J.. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2013; 29 (12):1553-1568.DOI: 10.1016/j.cjca.2013.09.023.

10. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Stroes E, Sattar N, Preiss D, Mancini GBJ, Ballantyne CM, Catapano A, Gouni-Berthold I, Stein EA, Xue A, Wasserman SM, Scott R, Thompson PD.. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial. *Clinical Cardiology*. 2016; 39 (3): 137 – 144.DOI: 10.1002/clc.22518.

11. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2005; 19(6):403 – 414.DOI: 10.1007/s10557-005-5686-z.

12. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezhov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Lighezan D, Fras Z, Moriarty PM, Muntner P, Goudev A, Ceska R, Nicholls SJ, Broncel M, Nikolic D, Pella D, Puri R, Rysz J, Wong ND, Bajnok L, Jones SR, Ray KK, Mikhailidis DP. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015; 11(1):1.DOI: 10.5114/aoms.2015.49807.

13. Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R, Azumaya CT, Wei C, Chen Y, Mosqueda-Garcia R, Ambrose HJ.. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 71(3):341-55.DOI: 10.1007/s00228-014-1801-z.

14. Furge LL, Guengerich FP. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism and chemical toxicology: An introduction. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 2006; 34(2):66-74.DOI: 10.1002/bmb.2006.49403402066.

15. Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*. 2008;21((1)):70 – 83.DOI:10.1021/tx700079z.

16. Paulussen A, Lavrijsen K, Bohets H, Hendrickx J, Verhasselt P, Luyten W, Konings F, Armstrong M.. Paulussen A, Lavrijsen K, Bohets H, Hendrickx J, Verhasselt P, Luyten W, Konings F, Armstrong M. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(5):415-424.

17. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E.. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis for polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genetics*. 2001; 27(4): 383-91.DOI: 10.1038/86882.

18. Prueksaritanont T, Ma B, Yu N.. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003; 56(1):120-4.

19. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ.. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000; 68(4):384-90.DOI: 10.1067/mcp.2000.110216.

20. Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He YQ, Klein K, Nuessler AC, Neuhaus P, Klattig J, Eiselt R, Koch I, Zibat A, Brockmüller J, Halpert JR, Zanger UM, Wojnowski L. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(9):773 – 779.

21. Kim KA, Park PW, Lee OJ, Kang DK, Park JY.. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 47(1):87 – 93. DOI: 10.1177/0091270006295063.

22. Kitzmiller JP, Luzum JA, Baldassarre D, Krauss RM, Medina MW.. CYP3A4*22 and CYP3A5*3 are associated with increased levels of plasma simvastatin concentrations in the cholesterol and pharmacogenetics study cohort. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014; 24(10):486 – 491. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000079.

23. Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, Fromm MF, Schwab M, Eichelbaum M, Strandberg T.. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004; 14(8):523 – 5.

24. Li YP, Zhang LR, Jia M, Hu XJ.. CYP3A1*3 allele is associated with lipid-lowering efficacy of simvastatin and atorvastatin in Chinese women. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;51(2):181 – 8. DOI: 10.1177/0091270010370589.

25. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, Hutz MH.. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 78(5):551 – 558. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.003.

26. Sata F, Sapone A, Elizondo G, Stocker P, Miller VP, Zheng W, Raunio H, Crespi CL, Gonzalez FJ.. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000;67(1):48-56. DOI: 10.1067/mcp.2000.104391.

27. Evans WE, McLeod HL.. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects. *The New England Journal Medicine*. 2003; 248 (6):538-49. DOI: 10.1056/NEJMra020526.

28. Skotthelm IB, Gedde-Dahl A, Hejazifar S, Hoel K, Asberg A.. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008; 33(4-5):317 – 325. DOI: 10.1016/j.ejps.2007.12.009.

29. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2006;16(12):873-879. DOI: 10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90.

30. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R.. SLCO1B1 variants and statin-induced my-

opathy - a genomewide study. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):789-799. DOI: 10.1056/NEJMoa0801936.

Сведения об авторах

Шек Александр Борисович, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: shek-999@mail.ru

Курбанов Равшанбек Давлатович, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: cardiocenter@mail.ru

Абдуллаева Гузаль Жалалитдиновна, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: guzal@pochta.ru

Нагай Александр Виссарионович, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: alexsan1984@mail.ru

Хошимов Шавкат Уразалиевич, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: shavkat.kardiolog@mail.ru

Низамов Улугбек Иргашевич, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: ulugbek.nizamov@mail.ru

Зияева Адолат Васиковна, Республиканский специализированный центр кардиологии; адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, г. 4; тел.: +99871-2373816, e-mail: cardiocenter@mail.ru

Information about the authors

Shek Alexander Borisovich, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +998712373816; e-mail: shek-999@mail.ru

Kurbanov Ravshanbek Davlatovich, Dr.Med.Sci., Professor, JS Republican Specialised Center of Cardiology, Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99871-2373816; e-mail: cardiocenter@mail.ru

Abdullaeva Guzal Zhalaliddinova, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99871-2373816; e-mail: guzal@pochta.ru

Nagay Alexander Vissarionovich, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99871-2373816; e-mail: alexsan1984@mail.ru

Khoshimov Shavkat Urazaliyevich, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99871-2373816; e-mail: shavkat.kardiolog@mail.ru;

Nizamov Ulugbek Irgashevich, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99893-5904747; e-mail: ulugbek_nizamov@mail.ru

Ziyayeva Adolat Vasicovna, JS Republican Specialised Centre of Cardiology; Address: 4, Osiyo Str., Tashkent, Uzbekistan 100052; Phone: +99871-2373816; e-mail: cardiocenter@mail.ru

Поступила 20.02.2017 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© ГЕНКЕЛЬ В. В.

УДК 616.12-008.334: 616.13.002.2-004.6

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-41-47

ЛОКАЛЬНАЯ И РЕГИОНАРНАЯ СОСУДИСТАЯ ЖЕСТКОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С ПОВЫШЕННЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ЛОДЫЖЕЧНО-ПЛЕЧЕВОГО ИНДЕКСА

В. В. Генкель

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск 454092, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить показатели локальной и регионарной сосудистой жесткости артерий мышечного и эластического типов у пациентов с патологическими значениями лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

Материал и методы. В исследование были включены 133 пациента, 75 мужчин и 58 женщин, средний возраст составлял $57,8 \pm 10,7$ лет. В зависимости от значений ЛПИ пациенты были разделены на четыре группы. Проводили клиническое обследование, сбор анамнестических данных, определение лабораторных показателей. Измерение ЛПИ проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в научном докладе Американской ассоциации сердца. Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа определяли путем регистрации скорости пульсовой волны. Показатели локальной сосудистой жесткости определяли на участке общей сонной артерии (ОСА).