

Возможности применения новой фиксированной комбинации розувастатина и ацетилсалициловой кислоты: фокусные группы пациентов

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков¹,
Надежда Юрьевна Воеводина³, Светлана Сергеевна Шаронова²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

³ Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

В обзоре уделено внимание поражению сонных, коронарных артерий и сосудов нижних конечностей. Подчеркивается системная вовлеченность различных сосудистых бассейнов в атерогенез. Приведена эпидемиологическая характеристика заболеваемости и смертности от основных клинических проявлений атеросклероза – ишемического инсульта, ишемической болезни сердца и заболеваний артерий нижних конечностей. Рассмотрены актуальные принципы медикаментозной терапии с точки зрения улучшения прогноза и устранения ишемии. Обсуждаются основополагающие позиции международных и российских клинических рекомендаций по ведению больных с наличием тех или иных клинических проявлений атеросклероза. Подробно описаны схемы назначения и предпочтительные дозы статинов и антиагрегантов в зависимости от локализации атеросклеротического поражения и выраженности стеноза. Приведены целевые показатели липидов крови при лечении статинами. Представлены преимущества статинов в качестве препаратов, позволяющих снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Приведены актуальные данные о схеме применения антиагрегантов, в том числе, ацетилсалициловой кислоты, у лиц с клиническими проявлениями атеросклероза. Изложена принципиальная тактика двойной антитромбоцитарной терапии, рассмотрены оптимальные схемы ее применения у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, аорто-коронарное шунтирование и имеющих в анамнезе острую коронарную патологию.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, заболевания артерий нижних конечностей, розувастатин, ацетилсалициловая кислота, фиксированная комбинация, клинические рекомендации.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Воеводина Н.Ю., Шаронова С.С. Возможности применения новой фиксированной комбинации розувастатина и ацетилсалициловой кислоты: фокусные группы пациентов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):425-433. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-425-433

The Possibilities of Using a New Fixed-Dose Combination of Rosuvastatin and Acetylsalicylic Acid: Focus Groups of Patients

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹, Nadezhda Yu. Voevodina³, Svetlana S. Sharonova²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

³ E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnii prospekt 17, Moscow, 111399 Russia

The review focuses on the impairment of the carotid, coronary arteries and lower-extremity arterial disease. Systemic involvement of various vascular beds in atherogenesis is emphasized. Epidemiological characteristics of morbidity and mortality from the main clinical manifestations of atherosclerosis - ischemic stroke, ischemic heart disease and lower-extremity arterial disease are given. The current principles of drug therapy are considered from the point of view of improving the prognosis and eliminating ischemia. The basic positions of International and Russian clinical recommendations on the management of patients with the presence of certain clinical manifestations of atherosclerosis are discussed. Detailed administration schemes and the preferred doses of statins and antiplatelet agents depending on the localization of atherosclerotic lesion and the severity of stenosis are described. The target blood lipids levels in the treatment with statins are given. The advantages of statins as drugs that reduce the risk of cardiovascular complications are presented. Current data on the pattern of antiplatelet use, including acetylsalicylic acid, in individuals with clinical manifestations of atherosclerosis are given. The principal tactic of dual antiplatelet therapy and schemes of its use in patients undergoing percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass surgery and in individuals with a history of acute coronary disorders are considered.

Keywords: atherosclerosis, ischemic stroke, ischemic heart disease, lower-extremity arterial disease, rosuvastatin, acetylsalicylic acid, fixed-dose combination, clinical recommendations.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Voevodina N.Y., Sharonova S.S. The Possibilities of Using a New Fixed-Dose Combination of Rosuvastatin and Acetylsalicylic Acid: Focus Groups of Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):425-433. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-425-433

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 30.05.2018

Accepted / Принята в печать: 06.06.2018

Введение

Атеросклероз представляет собой хроническое многофакторное системное заболевание, основным проявлением которого является образование атеросклеротических бляшек (АСБ) в артериях эластического и мышечно-эластического типа (брахиоцефальные, коронарные, почечные, мезентериальные, артерии конечностей и др.), приводящих к стенозированию и развитию различной степени выраженности ишемии в кровоснабжаемых тканях [1, 2]. АСБ могут претерпевать различные изменения, наиболее значимыми из которых с клинической точки зрения служат изъязвление и разрыв, обуславливающие формирование локального тромбоза с последующей частичной или полной окклюзией пораженного сосуда и развитием ишемического повреждения/некроза органов в бассейне связанной артерии. К основным факторам риска развития атеросклероза относят дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), курение, сахарный диабет, а также генетически детерминированные особенности обмена веществ, гуморального гомеостаза и структуры клеток [2]. Атеросклероз имеет тенденцию в течение длительного времени протекать субклинически и, как правило, поражает несколько сосудистых систем. Главными следствиями атеросклероза являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт и заболевания периферических артерий.

Атеросклеротическое поражение сонных артерий

Атеросклеротическое поражение сонных артерий представляет собой одну из наиболее частых причин ишемического инсульта (ИИ) [3]. Примерно треть всех острых клинически значимых окклюзий мозговых сосудов вызваны атеросклерозом экстракраниального отдела каротидных артерий [3], а еще 10% связаны непосредственно с атеросклерозом самих внутрисерпных сосудов [4]. В России ежегодно регистрируется от 200 до 500 случаев заболевания инсультом на 100000 населения [5]. В последние годы в России наблюдается устойчивая тенденция к снижению смертности от мозговых инсультов, однако, этот показатель все еще находится на достаточно высоком уровне: за период с 2008 по 2016 г. смертность от инсульта снизилась на 45%, и составила в среднем 123 случая на 100000 населения [5].

Ишемический инсульт подразделяют на подтипы: ИИ вследствие поражения крупной артерии (атеротромботический подтип), мелкой артерии (лакунарный), кардиоэмболический инсульт, ИИ на фоне другой известной причины и ИИ неизвестной этиологии [1]. Здесь необходимо отметить, что атеросклероз является главным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе нарушений, возникающих в ма-

гистральных мозговых сосудах, а также может быть связан с большим числом ИИ неясной этиологии (например, АСБ, локализующиеся в аорте, могут служить источником образования тромбов и эмболии мозговых сосудов) [1].

Согласно данным исследований при скрининговом дуплексном ультразвуковом сканировании атеросклероз сонных артерий со степенью стеноза более 50% встречается в 2-8% случаев [6]. Частота атеросклероза сонных артерий увеличивается с возрастом: у пациентов старше 70 лет бессимптомный стеноз каротидных артерий (более 50% просвета сосуда) отмечается у 7% женщин и более 12% мужчин [7].

В целом, у пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий риск гомолатерального инсульта составляет в среднем 2-5% в год [7], у больных же с наличием симптомного каротидного атеросклероза риск инсульта в течение двух лет даже при наличии оптимального медикаментозного лечения оценивается в 26% [7]. Риск ИИ возрастает по мере прогрессирования стеноза сонных артерий. При сужении просвета сонных артерий менее 60% риск первого инсульта в среднем составляет 8%, при стенозе более 60% – 16,2% [8]. При стенозе просвета внутренней сонной артерии, превышающем 90%, частота инсульта увеличивается до 32-35% [9].

У пациентов, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и имеющих гемодинамически значимый стеноз сонных артерий на фоне атеросклероза (70% и более), повышен риск повторного инсульта. Как было продемонстрировано в исследовании E. Johansson и соавт. [10], частота повторного ипсилатерального ИИ у больных с 50-99% стенозом каротидных артерий возрастает с 2,7% в первые сутки после первого инсульта до 5,3% на третий день, до 11,5% – на 14-ый день и до 18,8% – на 90-ый день.

Как известно, атеросклероз представляет собой системный генерализованный процесс, поэтому у больных с атеросклерозом сонных артерий нередко обнаруживается многососудистое поражение с вовлечением в атеросклеротический процесс по крайней мере еще одного крупного сосудистого бассейна и наличием связанной с ним клинической симптоматики [11]. В частности, у пациентов с гемодинамически значимым стенозом каротидных артерий ($\geq 70\%$) в 39-61% случаев обнаруживается ИБС, и в 18-21% случаев – атеросклероз артерий нижних конечностей [11]. Важно отметить, что у больных с перенесенным ранее ИИ в 9 раз выше риск возникновения повторного инсульта, и в 2-3 раза выше риск развития инфаркта миокарда (ИМ), в том числе – фатального [12, 13].

Терапевтическая тактика в отношении как симптомного, так и асимптомного атеросклеротического стеноза сонных артерий в обязательном порядке должна

включать модификацию факторов риска. Рекомендован отказ от курения, динамические физические нагрузки, снижение массы тела (в идеале – до достижения индекса массы тела ≤ 25 кг/м²), диета, антигипертензивные препараты (при наличии АГ) [11, 14, 15]. Пациентам с атеросклеротическим поражением сонных артерий рекомендовано назначение статинов для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [11, 14, 15]. Хотя до настоящего времени не проведено специально спланированных рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке влияния терапии статинами на частоту развития коронарных и церебро-вазкулярных осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по некоторым данным такое лечение обеспечивало снижение частоты инсульта [15-17]. Так, в исследовании HPS (Heart Protection Study) [16] было выявлено, что статинотерапия предупреждает прогрессирование АТ, а также снижает необходимость в выполнении эндартерэктомии на 50%. При проведении метаанализа результатов РКИ, в которых участвовали в общей сложности более 90 тыс пациентов, было констатировано, что терапия статинами в различных популяциях больных приводит к снижению частоты развития инсультов любой этиологии на 21%, при этом выявлена статистически значимая взаимосвязь со снижением уровня ХС-ЛПНП [17].

В настоящее время у больных со стенозирующими заболеваниями сонных артерий статины считают неотъемлемой частью так называемой «оптимальной медикаментозной терапии». В европейских рекомендациях по дислипидемии 2016 г [15] в разделе «Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических (включая сонные) артерий» записано, что «атеросклеротическое поражение периферических сосудов является состоянием, связанным с очень высоким риском развития ССЗ, поэтому таким пациентам рекомендуется проведение гиполипидемической терапии (основанной преимущественно на назначении статинов)» (IA). Эта позиция закреплена и в европейских рекомендациях 2017 г. [11] по лечению заболеваний периферических артерий. В этих рекомендациях также говорится о том, что ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75-100 мг/сут также должна быть составной частью «оптимальной медикаментозной терапии» [11] для снижения риска инсульта и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной категории больных [18]. Хотя преимущества дезагрегантной терапии для профилактики инсульта у пациентов со стенозом сонных артерий >50% не столь очевидны

(согласно результатам РКИ), риск развития ИМ у этих пациентов повышен в 2 раза [19]. При симптомном стенозе сонных артерий также показана монотерапия АСК в дозе 75-100 мг/сут, в случае ее непереносимости рекомендуется клопидогрел в дозе 75 мг/сут [11].

Следовательно, приоритетными препаратами для снижения сердечно-сосудистого риска у больных с атеросклерозом сонных артерий являются статины и АСК.

Ишемическая болезнь сердца

Другим клинически значимым проявлением атеросклероза является ИБС – заболевание, вызванное атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Одним из проявлений ИБС служит стенокардия, распространенность которой увеличивается с возрастом. Так, у женщин 45-64 лет стенокардия встречается в 5-7% случаев, в возрасте 65-84 лет данный показатель повышается до 10-12% [20]. Аналогичная ситуация наблюдается и среди мужчин – в возрасте 45-64 лет стенокардию имеют 4-7% обследованных, в возрасте 65-84 лет – 12-14% [20]. Необходимо подчеркнуть, что ИБС остается ведущей причиной смертности в мире [21]. С ИБС связана приблизительно треть всех смертей в развитых и развивающихся странах у лиц старше 35 лет, причем по некоторым оценкам данный параметр в ряде стран достигает 50% [21]. Глобальное бремя ИБС по оценкам Всемирной организации здравоохранения к 2020 г. может достичь 47 миллионов лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности [21]. Вместе с тем в последние годы в России наблюдается тренд по снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. В 2017 г. сердечно-сосудистые заболевания унесли жизни 858 тыс человек, что на 5% меньше, чем годом ранее, и показатель смертности по этим нозологиям впервые с начала десятилетия опустился ниже 600 на 100 тыс населения, а смертность от ИМ уменьшилась на 14% [22].

Важно указать, что у пациентов с ИБС довольно часто наблюдается сочетанное атеросклеротическое поражение сосудистых бассейнов другой локализации помимо коронарных артерий – в 5-9% случаев – это гемодинамически значимый стеноз сонных артерий (70% и более), в 7-16% – заболевания артерий нижних конечностей, и в 4-15% – случаев стеноз (более 75%) почечных артерий [11].

Цели лечения ИБС заключаются в профилактике коронарных событий, улучшении прогноза и устранении собственно ишемии миокарда [20]. Медикаментозная терапия стабильной ИБС, направленная на профилактику событий, включает антитромбоцитарные и гиполипидемические средства [20]. Антитромбоцитарные препараты (антиагреганты) уменьшают агрегацию тромбоцитов и позволяют предотвратить

образование тромбов в коронарных артериях. АСК в низкой дозе (75-100 мг) – препарат выбора в большинстве случаев, но у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и непереносимостью АСК может рассматриваться к назначению клопидогрел.

Пациенты с документально подтвержденной ИБС имеют очень высокий риск осложнений, и, в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (VI пересмотр) [14] и Европейскими рекомендациями 2016 г. [15] все они должны получать статины (кроме случаев абсолютных противопоказаний). Лечение таких пациентов направлено на достижение уровня ХС-ЛПНП < 1,5 ммоль/л или уменьшение > 50%, или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС-ЛПНП – 1,5-3,5 ммоль/л согласно Российским рекомендациям [14]. Максимальное снижение ХС-ЛПНП на 50-55% возможно при применении высоких доз статинов, например, розувастатина.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. [15] главной целью гиполипидемической терапии также является уровень ХС-ЛПНП, однако его целевой уровень составляет < 1,8 ммоль/л; при исходном значении ХС-ЛПНП 1,8-3,5 ммоль/л целью служит его снижение, по меньшей мере, на 50%.

Если пациенту со стабильной стенокардией планируется чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ), рекомендуется так называемая «нагрузочная терапия» статинами или повышение дозы препарата, если пациент уже получает терапию статинами (IIa A) [15]. Так, в специальный метаанализ были включены результаты 13 РКИ, в которых приняли участие более 3300 пациентов [23]. Во всех исследованиях, кроме одного, включенных в этот метаанализ, ЧКВ проводили при стабильной стенокардии или в поздние сроки при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема сегмента ST. В 11-ти исследованиях пациентам, ранее не получавшим статины, назначали предварительное лечение высокими дозами статинов (в сроки от 2 нед до однократной нагрузочной дозы), в других случаях больным, уже получающим постоянную терапию статинами, назначали высокие дозы статинов. Согласно полученным результатам было выявлено уменьшение риска перипроцедурного ИМ [на 44%, отношение шансов (ОШ) 0,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,44-0,71; $p < 0,00001$] и 30-дневных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация) после ЧКВ (на 44%; $p < 0,00001$). Представляет особый интерес тот факт, что предварительная статинотерапия также уменьшает риск развития

контраст-индуцированной нефропатии после ангиографии коронарных артерий или ЧКВ [24].

В дальнейшем, так же, как и больные после ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST), такие пациенты нуждаются в высокодозовой статинотерапии для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП, рекомендованных для пациентов очень высокого риска [14, 15].

Также для пациентов со стабильной ИБС, перенесших ЧКВ с постановкой стента, стандартом лечения является назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), включающей в себя АСК в сочетании с ингибитором рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов [25]. Оптимальный режим дозирования АСК в составе ДАТ составляет 75-100 мг/сут. В данных дозах АСК обеспечивает максимальную защиту от ишемических событий и сводит к минимуму риск кровотечений.

Согласно обновленным рекомендациям Европейского кардиологического общества по ДАТ от 2017 г. [25] длительность ДАТ зависит от риска кровотечений по шкале PRECISE-DAPT (Predicting Bleeding Complications in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy). Для категории пациентов со стабильной ИБС и установленными стентами (голометаллические/с лекарственным покрытием) и/или перенесших вмешательство с использованием баллонов с лекарственным покрытием при отсутствии высокого риска кровотечений (PRECISE-DAPT < 25 баллов) рекомендуемая длительность ДАТ в виде сочетания АСК 75-100 мг/сут с клопидогрелом (нагрузочная доза 600 мг, затем по 75 мг/сут) составляет 6 мес (класс рекомендаций I A). Для той же категории пациентов со стабильной ИБС, но имеющих высокий риск кровотечений (PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов) длительность ДАТ также в виде сочетания АСК 75-100 мг/сут с клопидогрелом (75 мг/сут) может снижена до приоритетной, составляющей 3 мес (IIa B). В случае если лечащий врач считает, что трехмесячная ДАТ небезопасна для пациента с точки зрения риска развития кровотечений, ее длительность может быть снижена до 1 мес (IIb C). После указанных сроков ДАТ у данной категории пациентов, как и у пациентов после ОКС, осуществляется переход на монотерапию дезагрегантами, например, АСК в дозе 75-100 мг/сут [25].

Пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) после ЧКВ или аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и *низким* риском кровотечений рекомендован прием ДАТ в виде АСК в дозе 75-100 мг/сут и ингибитора P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор 90 мг 2 р/сут или прасугрел 10 мг ежедневно или клопидогрел 75 мг/сут) [26]. Продолжительность ДАТ – 1 год. Пациентам с ОКСпST после ЧКВ или АКШ и *высоким* риском кровотечений рекомендовано применение следующей схемы ДАТ – АСК 75-100 мг+клопидогрел 75 мг/сут,

продолжительность ДАТ – 6 мес [26]. У пациентов с ОКСПСТ, перенесших тромболизис без ЧКВ, с низким риском кровотечений рекомендовано применение следующих схем ДАД – АСК 75-100 мг+тикагрелор 90 мг 2 р/сут или АСК 75-100 мг+клопидогрел 75 мг/сут, продолжительность ДАТ – 1 год [26]. У пациентов с ОКСПСТ, перенесших тромболизис без ЧКВ, с высоким риском кровотечений рекомендовано применение АСК 75-100 мг+клопидогрел 75 мг/сут, продолжительность ДАТ – 1 мес и более [26].

Пациентам с ОКС без подъема ST рекомендован прием ДАТ в виде АСК в дозе 75-100 мг/сут и ингибитора P2Y₁₂ рецепторов (клопидогрел 75 мг/сут или тикагрелор 90 мг 2 р/сут или прасугрел 10 мг ежедневно), на протяжении 1 года в отсутствие противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечений, независимо от стратегии реваскуляризации и типа стента [27]. Имеется превосходство приема прасугрела и тикагрелора над приемом клопидогрела. Продолжительность ДАТ может быть сокращена до 3-6 мес (высокий риск кровотечений) или продлена до 30 мес у отдельных пациентов при клинической необходимости.

В дальнейшем пациенты после ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST) нуждаются в пожизненном назначении монотерапии дезагрегантами, например, АСК в дозе 75-100 мг 1 р/сут [25].

Следовательно, абсолютное большинство пациентов с ИБС при отсутствии абсолютных противопоказаний нуждаются в назначении АСК и статинотерапии для снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и увеличения продолжительности жизни.

Заболевания артерий нижних конечностей

Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) – это синдромы, связанные с поражением артерий нижних конечностей [11]. Одним из наиболее важных с позиции распространенности и тяжести осложнений является атеросклероз артерий нижних конечностей.

С клинических позиций выделяют асимптомное течение ЗАНК, перемежающуюся хромоту (по названию главного клинического симптома) и критическую ишемию конечности [11]. Все они, безусловно, являются разными стадиями единого патологического процесса – развития и прогрессирования атеросклероза. Поэтому подходы к лечению имеют ряд общих положений (например, коррекция факторов риска), но имеются и особенности тактики ведения больных в зависимости от конкретной формы ЗАНК.

Асимптомное течение ЗАНК [11]. Эта стадия характеризуется атеросклеротическим поражением артерий без гемодинамически значимых стенозов или с не-

значительными изменениями регионарной гемодинамики, не вызывающими отчетливых клинических проявлений хронической ишемии конечности.

Перемежающаяся хромота (ПХ) [11]. На этой стадии ЗАНК морфологические изменения в артериях значительны, поэтому они обуславливают гемодинамически значимые сдвиги: снижаются параметры объемной скорости кровотока и перфузионного давления в артериях дистальнее очага облитерирующего поражения. По своей сути, как с позиций патогенеза, так и в свете клинического течения перемежающаяся хромота является стадией субкомпенсации ЗАНК – появляются симптомы, но основные симптомы проявляются при физической нагрузке. Важнейшее звено патогенеза перемежающейся хромоты – несоответствие доставки и потребностей тканей в кислороде.

Критическая ишемия конечности (КИК) [11]. Прогрессирующее облитерирующее поражение артериального русла (диффузное и/или многоэтажное поражение) выражено в такой степени, что гемодинамических и метаболических компенсаторных механизмов недостаточно для предотвращения угнетения перфузии и циркуляторной гипоксии, вызванных падением перфузионного давления. В условиях критически низкой доставки кислорода и метаболических субстратов, необходимых для синтеза АТФ, происходит угнетение не только функционального, как при перемежающейся хромоте, но и базального объема потребления АТФ, необходимого для поддержания жизнедеятельности и жизнеспособности клетки. Кроме того, важнейшее значение в патогенезе имеет падение перфузионного давления, что запускает каскад локальных нарушенных микроциркуляции.

Во всем мире ЗАНК имеют место приблизительно у 202 млн человек, и из них 40 млн проживают в Европе [11]. ЗАНК, как правило, дебютируют после достижения пациентом возраста 50 лет, их встречаемость увеличивается в геометрической прогрессии после 65 лет, и возрасте 80 лет составляет около 20% [11]. В высоко развитых странах ЗАНК, особенно, с наличием симптомов, в целом встречаются чаще у мужчин, однако по мере старения гендерные различия уменьшаются. Что касается частоты симптомных ЗАНК, то по данным популяционных исследований они имеют место в каждом 3-5 случае [11]. Распространенность атеросклеротических поражений с тяжелой ишемией, угрожающей жизнеспособности конечности, относительно небольшая – 0,4%, ежегодная заболеваемость данным типом ЗАНК варьирует от 500 до 1000 новых случаев в год на миллион человек, и выше среди пациентов с сахарным диабетом [11]. Частота ампутаций нижних конечностей (как выше, так и ниже коленного сустава), ассо-

цированных с ЗАНК, оценивается в пределах 120-500 случаев на миллион [11]. Следует подчеркнуть, что за последнее десятилетие количество больных с ЗАНК возросло приблизительно на 23%, это связано со старением населения в мире, увеличением доли лиц пожилого возраста, а также с широкой распространенностью сахарного диабета и курения [11].

У пациентов с ЗАНК, с одной стороны, повышен риск развития ИМ и ИИ, а с другой – увеличен риск ампутации конечностей [11, 15, 28]. Причем, у пациентов с ПХ прогноз в большей степени связан с повышенным риском коронарных и цереброваскулярных неблагоприятных событий (в связи с одновременным поражением коронарных и сонных артерий) – они развиваются гораздо чаще, чем КИК [11]. У 40-60% больных с ЗАНК одновременно имеются ИБС и поражение брахиоцефальных артерий [11]. В исследовании PARTNERS (Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk and Treatment: New Resources for Survival) [29] у 13% из обследованных больных с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) меньше 0,90 не было ИБС или поражения сонных артерий, у 16% отмечены ЗАНК в сочетании с симптомной ИБС или поражением сонных артерий, у 24% выявлены симптомные ИБС и поражение сонных артерий при нормальном значении ЛПИ. Как уже было констатировано выше, у больных с ПХ существует высокий риск развития ИМ и инсульта: по сравнению с обычной популяцией риск ИМ у них повышен на 20-60%, риск смерти от ИБС – в 2-6 раз, риск инсульта, в том числе смертельного – на 40% [11].

Пациентам с ЗАНК рекомендуется модификация образа жизни, в том числе — прекращение курения, ежедневные физические нагрузки (по 30 мин в день), снижение массы тела (индекс массы тела ≤ 25 кг/м²) и средиземноморская диета [11]. При наличии у больного сопутствующей АГ применяют лекарственные средства для снижения АД. Пациентам с сопутствующим сахарным диабетом необходимо обеспечивать адекватный контроль гликемии.

Согласно рекомендациям всем пациентам с ЗАНК в обязательном порядке показано назначение статинов, в случае отсутствия абсолютных противопоказаний – класс I, уровень доказательности A [11, 14, 15]. Согласно Европейским рекомендациям рекомендуется снижение ХС-ЛПНП до уровня менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или снижение на 50% и более, если исходные значения ХС-ЛПНП были 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) [15] – класс I, уровень доказательности C. Согласно Российским рекомендациям по дислипидемии (VI пересмотр, 2017 г.) [14] у данной категории больных целевой уровень ХС-ЛПНП составляет <1,5 ммоль/л или уменьшение его более чем на 50%, либо снижение, по меньшей мере, на

50%, если исходный уровень ХС-ЛПНП составлял 1,5-3,5 ммоль/л.

У пациентов с ЗАНК терапия статинами улучшает как сердечно-сосудистые исходы, так и исходы по событиям, связанным с конечностями [30]. В наблюдательных (обсервационных) исследованиях и в ограниченном количестве РКИ у пациентов с ЗАНК (как с асимптомным течением ЗАНК, так и с критической ишемией конечности) терапия статинами снижала общую смертность и частоту сердечно-сосудистых событий [30-32]. Так, в подгруппе из 6748 пациентов с ЗАНК в HPS (Heart Protection Study) применение 40 мг симвастатина ежедневно снижало риск первого серьезного сосудистого события на 22% по сравнению с плацебо [31]. В международном регистре REACH (the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health registry) у пациентов с ЗАНК использование статинов привело к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 17% [33]. В метаанализе результатов 18 исследований, в которых в общей сложности приняли участие более 10 тыс пациентов, обнаружено, что терапия статинами у пациентов с ЗАНК ведет к снижению частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний на 20% и общей смертности – на 14% [30]. Даже на самых поздних стадиях заболевания у пациентов с ЗАНК терапия статинами обеспечивала снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых событий [10]. Так, G.G. Westin и соавт. [34] в течение одного года наблюдали 380 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, 65% из них получали статины. В конце периода наблюдения частота сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) и смертности были ниже в группе пациентов, получающих статины (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,28-0,99 и ОШ 0,49; 95% ДИ 0,24-0,97, соответственно).

В регистре REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) у пациентов с ЗАНК применение статинов в течение 4 лет снижало частоту нежелательных событий, связанных с конечностями (то есть, прогрессирующего динамического нарушения кровообращения, новой критической ишемии конечности, новой реваскуляризации нижней конечности, новой ампутации при ишемии) по сравнению с отсутствием применения статинов [33]. Использование симвастатина в HPS снижало относительный риск периферических сосудистых событий (включая некоронарную реваскуляризацию, реконструкцию аневризмы, большую ампутацию или смерть от ЗАНК) по сравнению с плацебо [31]. В США среди пациентов, которым выполнялась реваскуляризация нижней конечности, частота сохранения конечности через 1 год была больше у тех пациентов, кто получал статины [35]. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании применение статинов в максимальной дозе через 12 мес

повышало время безболевого ходьбы и ходьбы в районе проживания по сравнению с плацебо [36]. В цитируемом выше исследовании GG Westin и соавт. [34] терапия статинами увеличивала выживаемость без ампутации: в группе больных с критической ишемией нижних конечностей, которые получали статины, была ниже частота соответствующей конечной точки (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,35-0,98).

Пациентам с ЗАНК показано назначение дезагрегантов, в большинстве случаев – АСК в дозе 75-100 мг/сут [11]. Тактика назначения дезагрегантов несколько отличается в зависимости от клинической формы ЗАНК и лечебной тактики (консервативная терапия или хирургическое вмешательство) [11]. При асимптомном течении ЗАНК согласно Европейским рекомендациям по заболеваниям периферических артерий 2017 г. [11] антитромбоцитарная терапия не показана. Следует отметить, что здесь существует различие с позицией американских экспертов, в Американских рекомендациях АНА/АСС 2016 г. [37] приведена несколько иная точка зрения. У пациентов с бессимптомной ЗАНК для решения вопроса о назначении американские эксперты рекомендуют ориентироваться на значение ЛПИ. У пациентов с бессимптомной ЗПА и лодыжечно-плечевым индексом ЛПИ $\leq 0,90$ можно ожидать, что проведение антитромбоцитарной терапии позволит снизить риск ИМ (инфаркта миокарда), инсульта или смерти от сосудистого заболевания – (IIa – средняя степень, преимущество \gg риск, С-ЕО – экспертное мнение). У пациентов же с бессимптомным ЗАНК и пограничным ЛПИ (0,91-0,99) эффективность антитромбоцитарной терапии для снижения риска ИМ, инсульта или смерти от сосудистого заболевания неизвестна (IIb – низкая степень, преимущество \geq риск, В-Р – рандомизированные исследования).

При симптомных ЗАНК (ПХ, КИК) показана монотерапия дезагрегантами – АСК в дозе 75-100 мг/сут или клопидогрелом в дозе 75 мг/сут [11]. У этой категории больных существуют убедительные данные, что назначение АСК значительно снижает сердечно-сосудистый риск (нефатальные ИМ+инсульты+сердечно-сосудистая смертность) – 6,4 vs 7,9% в группе контроля [18]. В мета-анализ Antithrombotic Trialists Collaboration включены результаты исследований в общей сложности 6200 пациентов с ПХ. Несмотря на то, что в ходе *post hoc* анализа исследования CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) [38] было обнаружено превосходство клопидогрела по сравнению с АСК в подгруппе пациентов с симптомными ЗАНК в снижении сердечно-сосудистого риска, европейские эксперты в рекомендациях 2017 г. поставили уровень доказанности данного положения лишь IIb В [11]

После эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей рекомендуют в течение мес двойную (АСК+клопидогрел в указанных дозах) дезагрегантную терапию (IIa С), а затем постоянно назначается монотерапия, либо АСК 75-100 мг/сут, либо клопидогрел в дозе 75 мг/сут (IIa С) [11]. Больные, перенесшие шунтирующую операцию на артериях нижних конечностей по поводу ПХ или КИК, нуждаются в монотерапии АСК 75-100 мг/сут или клопидогрелом 75 мг/сут (IIb В) [11].

Следовательно, пациентам с ЗАНК, так же, как и больным с другой локализацией АТ для снижения сердечно-сосудистого риска, а также риска развития событий, связанных с конечностями (ампутация и др.), необходимо назначение статинов и дезагрегантов.

Заключение

В свете вышеизложенного можно сделать практический вывод о том, что пациенты с симптомным АТ сонных, коронарных артерий и артерий нижних конечностей для снижения риска развития неблагоприятных событий должны получать высокодозовую статинотерапию, поскольку целевые уровни ХС-ЛПНП для этих клинических ситуаций, согласно современным представлениям, являются очень низкими (по мнению российских экспертов, $< 1,5$ ммоль/л). На сегодняшний день наиболее эффективным статином в отношении снижения уровня ХС-ЛПНП считается розувастатин, что было выявлено в ряде исследований (STELLAR, ANDROMEDA, POLARIS, CORALL, URANUS и др.) [39-43]. Особенно четко это продемонстрировано в исследовании STELLAR (Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and pravastatin Across Doses) [39], в которое были включены пациенты с гиперхолестеринемией, в том числе, пациенты с ИБС, перенесенным ИМ, ИИ или ТИА в анамнезе, заболеваниями периферических артерий. В этом исследовании сравнивали влияние различных доз розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина на уровень ХС-ЛПНП. Розувастатин назначали в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатин – 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатин – 10, 20, 40 или 80 мг/сут, правастатин – 10, 20 или 40 мг/сут. Снижение уровня ХС-ЛПНП при приеме розувастатина достигало 63% (при использовании высоких доз), подобных результатов на фоне лечения максимальными дозами других статинов не зарегистрировано. Очевидно, что эти данные свидетельствуют о превосходстве розувастатина над остальными статинами в гипополипидемической эффективности и способности достигать целевых уровней ХС-ЛПНП.

Также абсолютное большинство пациентов с симптомным атеросклеротическим поражением различных артерий (коронарных, сонных, бедренных и др.) нуж-

даются в назначении АСК (в том числе, в определенные стадии течения заболевания в составе ДАТ). Поэтому особый интерес представляет появление в РФ фиксированной комбинации розувастатина с АСК – препарат Розулип АСА (EGIS-РУС). Он зарегистрирован в виде 3 вариантов сочетания доз: доза АСК везде составляет 100 мг, а доза розувастатина варьирует – 5, 10 или 20 мг. Известно, что с увеличением количества принимаемых таблеток снижается приверженность пациентов к лечению [44], поэтому появление данной фиксированной комбинации, безусловно, имеет огромное значение для клинической практики. Назначение Розулипа АСА широкому кругу больных с различными

сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклеротическим поражением артерий различной локализации, в условиях вынужденной полифармакотерапии, несомненно, будет способствовать повышению приверженности к лечению и, следовательно, снижению риска развития осложнений.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Эгис, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by Egis, but it did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

- Herrington W., Lacey B., Sherliker P., et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118(4):535-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
- Aziz M., Yadav K.S. Pathogenesis of Atherosclerosis. A Review. *Medical & Clinical Reviews.* 2016;2(3):22. doi: 10.21767/2471-299X.100031.
- Langhoff R. Carotid stenosis - basing treatment on individual patients' needs. Optimal medical therapy alone or accompanied by stenting or endarterectomy. *Vasa.* 2018;47(1):7-16. doi: 10.1024/0301-1526/a000668.
- Marulanda-Londoño E., Chaturvedi S. Stroke due to large vessel atherosclerosis: Five new things. *Neurology: Clinical Practice.* 2016;6(3):252-8. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000247.
- Russia Today. To beat off a blow: the Ministry of Health announced a reduction in deaths from stroke. [cited by 21.06.2018]. Available from: <https://russian.rt.com/russia/article/442868-rossiya-insult-smertnost-snizhenie> (In Russ.) [Russia Today. Отбить удар: в Минздраве заявили о снижении смертности от инсульта. [цитировано 21.06.2018]. Доступно на: <https://russian.rt.com/russia/article/442868-rossiya-insult-smertnost-snizhenie>].
- Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Klimenko I.S., et al. Asymptomatic stenosis of carotid arteries: novel view on the problem. *Annali Klinicheskoj I Eksperimental'noj Nevrologii.* 2009;3(2):17-20. (In Russ.) [Танашян М.М., Лагода О.В., Клименко И.С., и др. Асимптомные стенозы сонных артерий: еще один взгляд на проблему. *Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии.* 2009;3(2):17-20].
- O'Brien M., Chandra A. Carotid revascularization: risks and benefits. *Vascular Health and Risk Management.* 2014;10:403-16. doi:10.2147/VHRM.S48923.
- Inzitari D., Eliasziw M., Gates P., et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 2000;342(23):1693-700. doi: 10.1056/NEJM200006083422302.
- Liapis C., Kakisis J., Kostakis A. Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology. *Stroke.* 2001;32:2782-6.
- Johansson E., Cuadrado-Godia E., Hayden D., et al. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: A pooled analysis. *Neurology.* 2016;86(6):498-504. doi: 10.1212/WNL.0000000000002354.
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- Wilterdink J.I., Easton J.D. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol.* 1992;49:857-63. doi:10.1001/archneur.1992.00530320089016.
- Kannel W.B. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk.* 1994;1(4):333-9.
- Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2017;3:5-22. (In Russ.) [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр, 2017 год. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2017;3:5-22].
- Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- Amarenco P., Labreuche J., Lavalley P., Touboul P.J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke.* 2004;35:2902-9. doi: 10.1161/01.STR.0000147965.52712.1a.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
- Pickett C.A., Jackson J.L., Hemann B.A., Atwood J.E. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9624):1587-94. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60691-1.
- Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- Kandaswamy E., Zuo L. Recent Advances in Treatment of Coronary Artery Disease: Role of Science and Technology. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2). pii: E424. doi: 10.3390/ijms19020424.
- News. Mortality from heart and vascular disease has reached a minimum since 2010. [cited by 21.06.2018]. Available from: <https://iz.ru/722507/elina-khetagurova/smertnost-ot-boleznej-serdca-i-sosudov-dostigla-minimuma-c-2010-goda> (In Russ.) [Известия. Смертность от болезней сердца и сосудов достигла минимума с 2010 года. [цитировано 21.06.2018]. Доступно на: <https://iz.ru/722507/elina-khetagurova/smertnost-ot-boleznej-serdca-i-sosudov-dostigla-minimuma-c-2010-goda>].
- Patti G., Cannon C.P., Murphy S.A., et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation.* 2011;123(15):1622-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451.
- Gandhi S., Mosele W., Abdel-Qadir H., Farkouh M.E. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med.* 2014;127(10):987-1000. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.05.011.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Ibanez B., James S., Agewall S., et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Criqui M.H., Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2015;116:1509-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
- Hirsch A.T., Criqui M.H., Treat-Jacobson D., et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286(11):1317-24. doi:10.1001/jama.286.11.1317.
- Aung P.P., Maxwell H.G., Jepson R.G., et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD000123. doi: 10.1002/14651858.CD000123.pub2.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Med Biol.* 2007;19(1):45-54. doi: 10.1016/j.jvms.2006.12.054.
- Antoniou G.A., Fisher R.K., Georgiadis G.S., et al. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2014;63(2):79-87. doi: 10.1016/j.vph.2014.09.001.

33. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., et al.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2864-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu080.
34. Westin G.G., Armstrong E.J., Bang H., et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:682-90. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.073.
35. Vogel T.R., Dombrovskiy V.Y., Galiñanes E.L., Kruse R.L. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Dec;6(6):694-700. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000274.
36. Mohler E.R., Hiatt W.R., Creager M.A. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;108:1481-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000090686.57897.F5.
37. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2016;134:e123-e155. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404.
38. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
39. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C., et al.; Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther.* 2004;26(9):1388-99. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.006.
40. Betteridge D.J., Gibson J.M., Sager P.T. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am J Cardiol.* 2007;100(8):1245-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.05.044.
41. Leiter L.A., Rosenson R.S., Stein E., et al.; POLARIS study investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis.* 2007;194(2):e154-64. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.001.
42. Wolffenbuttel B.H., Franken A.A., Vincent H.H.; Dutch Corall Study Group. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes -- CORALL study. *J Intern Med.* 2005;257(6):531-9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01499.x.
43. Berne C., Siewert-Delle A.; URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:7. doi: 10.1186/1475-2840-4-7.
44. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357. doi:10.1093/eurheartj/eh151.

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Nadezhda Yu. Voevodina – MD, PhD, Deputy Chief Medical Officer, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

Svetlana S. Sharonova – 4-Year Student, Sechenov University

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Воеводина Надежда Юрьевна – к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина

Шаронова Светлана Сергеевна – студентка, 4 курс, Сеченовский Университет