

СТАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПОВТОРЕНИЕ ПРОЙДЕННОГО И ОПТИМИЗМ НА БУДУЩЕЕ

Л.Н. Малай*

Дальневосточный государственный медицинский университет
680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Статины, самые распространенные лекарственные средства для снижения уровня липидов, являются «стратегическими» препаратами в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Освещаются основные этапы в развитии гиполипидемической терапии, ее современные цели и способы достижения с фокусом на розувастатин. Представлены данные последних мета-анализов, продемонстрировавших эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, а также хороший профиль безопасности и переносимости. Отдельно рассматривается роль высоких доз современных статинов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом. Приводится клинический случай длительного лечения розувастатином в дозе 20 мг/сут. Оценивается реальная частота назначения статинов и достижения целевых уровней липидов в российской популяции пациентов по данным исследования ЛИС и регистра ПРОФИЛЬ. Приводятся результаты российских исследований по терапевтической эквивалентности дженерического препарата с оригинальным розувастатином.

Ключевые слова: атеросклероз, статины, розувастатин, эффективность, безопасность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):513-524

Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: repetition of the past and optimism for the future

L. N. Malay*

The Far Eastern State Medical University. Muravyeva-Amurskogo ul. 35, Khabarovsk, 680000 Russia

Statins, the most common drugs for reduction in lipid levels, are "strategic" medicinal products for the treatment and prevention of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis. The milestones of lipid-lowering therapy history are presented as well as its contemporary aims and their implementation with focus on rosuvastatin. Data of recent meta-analysis regarding statins efficacy in primary and secondary prevention of cardiovascular complications, good safety and tolerability profile were presented. Treatment of patients with acute coronary syndrome with modern statins in high doses is discussed specially. Clinical case study of long-term treatment with rosuvastatin 20 mg/day is described. Frequency of statin prescriptions and achievements of target lipid levels in real medical practice among population of Russian patients is evaluated according to results of LIS study and PROFILE registry. Results of Russian studies of therapeutic equivalence of generic drug with original rosuvastatin are presented.

Key words: atherosclerosis, statins, rosuvastatin, efficacy, safety.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):513-524

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lmalay@rambler.ru

Введение

Атеросклероз – единственная болезнь человека, генетически предназначенная каждому. Его основные клинические проявления – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и заболевания сосудов головного мозга – имеют огромную социальную значимость, так как являются основными причинами смертности и инвалидизации взрослого населения экономически развитых стран мира, в том числе и РФ, и имеют тенденцию к прогрессированию. Без преувеличения можно сказать, что успешное лечение атеросклероза стало возможным благодаря прежде всего работам Н.Н. Аничкова и С.С. Холатова, которые еще в 1912 г. впервые предложили миру «холестериновую» теорию возникновения атеросклероза, в основе которой лежало представление об этом процессе как инфильтрации холестерина (ХС) в стенку сосуда. Говоря о современных стратегиях и препаратах для лечения атеросклероза, хочется напомнить основные этапы в развитии гиполипидемической терапии, свидетелями которой отчасти мы с вами являемся.

1. 1961: Фремингемское исследование: в типичной американской популяции максимальный риск ИБС отмечен в группах с наибольшими показателями ХС плазмы крови [1].
2. 1976: Endo, открытие первого статина – компактин.
3. 1985: M. Brown и J.L. Goldstein получили Нобелевскую премию за исследование регуляции метаболизма ХС и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и открытие рецепторов к ЛПНП. По сути, они стали создателями рецепторной теории синтеза ХС [2]. Через 30 лет после открытия статинов, чувствуя А. Эндо, эти американские ученые называли А. Эндо «открывателем пенициллина для ХС» (discoverer of penicillin for statins), сравнивая его с великим А. Флемингом, подарившим человечеству пенициллин.
4. 1994: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), первое действительно широкомасштабное рандомизированное двойное слепое исследование, показавшее, что агрессивная терапия статинами (симвастатином) снижает смертность не только от ИБС, но и от всех других причин [3].

Сведения об авторе:

Малай Людмила Николаевна – аспирант кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ДВГМУ

Возможности терапии дислипидемий

Сегодня очевидно, что эффективное лечение и профилактика заболеваний, связанных с атеросклерозом, возможны только при своевременной диагностике атерогенных дислипидемий, правильном обозначении стратегических целей гипоплипидемической терапии и выборе индивидуальной тактики назначения препарата для больного. В настоящее время выделяют семь групп препаратов, регулирующих уровни различных фракции ХС и триглицеридов (ТГ) в крови: никотиновая кислота и ее производные, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), дериваты фибровой кислоты (фибраты), ингибиторы синтеза ХС в кишечнике (эзетимиб), статины, появившиеся с 2000 годов «СЕТР-ингибиторы» – ингибиторы белков-переносчиков эфиров ХС, которые значимо до 50-60% повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и мипомерсен – ингибитор Р5СК9. Мипомерсен – первый в своем классе ингибитор синтеза аро-В, в настоящее время находящийся в поздней стадии разработки. Он предназначен для снижения ХС ЛПНП, путем предотвращения формирования атерогенных липидов, переносящих холестерин по кровотоку. Препарат действует за счет снижения продукции аполипопротеина В (ароВ), обеспечивающего структурную основу для атерогенных липидов, включая ЛПНП и липопротеина (Lp(a)) и предназначен для лечения пациентов с тяжелыми формами семейной гиперхолестеринемии [4]. Судьба класса «СЕТР-ингибиторов» сложна и драматична. В исследовании ILLUMINATE терапия торцетрапибом, несмотря на значимое повышение уровня ЛПВП на 71% и снижение уровня ЛПНП на 24%, ассоциировалась с увеличением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 25% и общей смертности на 58% [5,6]. Второй представитель из этой группы препаратов – дальсетрапиб, в исследовании dal-OUTCOMES у больных, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОКС; n=15871), приводил к увеличению концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности в крови, но ничем не отличался от плацебо по частоте возникновения первичных конечных точек: смерть от ИБС, нефатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ), ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, либо остановка сердца с последующей успешной реанимацией [7]. Результаты исследования ILLUMINATE и dal-OUTCOMES позволяют предположить, что сама гипотеза о целесообразности повышения уровня ХС ЛПВП с целью борьбы с атеросклерозом на сегодняшний день не имеет реальных подтверждений и, соответственно, поиск аналогичных препаратов вряд ли будет иметь смысл. Поэтому основной целью липидкорректирующей терапии по-прежнему является снижение уровня ХС ЛПНП в крови. На сегодняшний день статины пре-

восходят все другие классы гипоплипидемических средств в отношении снижения уровня этого показателя липидного профиля (4S, HPS, LIPID, CARE, WOSCOPS, ASCOT-LLA, REVERSAL, PROVE IT-TIMI 22, TNT, JUPITER).

Роль статинов

Иницируя терапию статинами, практическому врачу приходится ответить на 4 вопроса: **кому? как низко? чем? и зачем?**

Зарубежные эксперты пришли к единодушному мнению о том, что начало терапии статинами и ее интенсивность зависят от исходной величины сердечно-сосудистого риска и уровня ХС ЛПНП. Отвечая на первых два вопроса, в соответствии с последними Европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий (2011), для пациентов из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) целью терапии является снижение уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение исходного уровня ХС ЛПНП на 50% и более. Для пациентов из группы высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл), в группе умеренного риска этот показатель составляет мене 3 ммоль/л (<115 мг/дл). В случае низкого риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (<1% в течение 10 лет по таблице SCORE) эксперты рекомендуют назначать статины при уровне ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л [8]. Однако по результатам оценки дополнительных показателей, таких как С-реактивный белок (СРБ), толщина интимы-медии (ТИМ) сонных артерий, семейный анамнез преждевременного развития ИБС, пациенты с изначально низким риском развития осложнений ССЗ могут быть ранжированы в группы среднего или даже высокого риска.

В ноябре 2013 г. вышли новые рекомендации Американской коллегии кардиологов (the American College of Cardiology; ACC) и Американской ассоциацией сердца (American Heart Association; АНА) при сотрудничестве с экспертами Национального института болезней сердца, легких и крови (the National Heart, Lung, and Blood Institute; NHLBI) и опубликованные он-лайн в журналах «Journal of the American College of Cardiology» и «Circulation», в которых эксперты предлагают отказаться от целевых значений уровня ХС ЛПНП в первичной и вторичной профилактике атеросклероза [9,10].

Американские эксперты выделяют 4 группы пациентов. Для каждой группы соответствует определенная «интенсивность» терапии статинами, которая необходима для достижения относительного снижения уровня ХС ЛПНП.

Отказ от целевых значений вовсе не означает, что повторные исследования липидного спектра не нужны, ведь это важнейший показатель приверженности к лечению. Более того, целевые значения врачи должны «держат в уме» при лечении данной категории боль-

ных, однако новые рекомендации значительно упрощают задачу, т.к. предписывают каждому пациенту соответствующую дозу статинов для эффективного снижения риска развития сердечно-сосудистых событий.

Выделение 4 различных групп пациентов, нуждающихся в приеме статинов, производилось на основании данных рандомизированных контролируемых клинических исследований, показавших, что успех терапии превышает риск развития побочных реакций. Итак, среди этих 4 групп выделяют:

1. Пациенты с клиническими признаками атеросклероза. Им рекомендована терапия статинами высокой интенсивности – розувастатин 20-40 мг или аторвастатин 40-80 мг – с целью снизить начальный уровень ХС ЛПНП на 50%. В случае наличия противопоказаний или развития нежелательных реакций доктор может обратиться к терапии статинами средней интенсивности.
2. Пациенты с уровнем ХС ЛПНП > 190 мг/дл (5 ммоль/л), по существу больные с семейной гиперхолестеринемией, которым предпочтительна терапия статинами высокой интенсивности с целью достижения 50%-снижения уровня ХС ЛПНП.
3. Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа от 40 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,8 ммоль/л до 4,9 ммоль/л) и с отсутствием данных о клинической картине атеросклеротического поражения. Таким пациентам рекомендована терапия статинами средней интенсивности, достигающая снижения уровня ХС ЛПНП на 30%-49%. При наличии риска развития атеросклероза более 7,5% в ближайшие 10 лет предпочтение должно отдаваться терапии статинами средней интенсивности.
4. Пациенты без данных об атеросклеротическом поражении и СД 2 типа и имеющие уровень ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,8 ммоль/л до 4,9 ммоль/л) и риск развития атеросклероза более 7,5% в ближайшие 10 лет. Для данной группы перед врачом

встает выбор между терапией статинами высокой или средней интенсивности. Эти данные суммированы в табл. 1.

Отвечая на вопрос: зачем назначать статины, хочется привести результаты отдельных крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке данного класса лекарственных средств, которые, образно говоря, произвели революцию в кардиологии (все происходило на моих глазах: этапы эйфории, скептического неприятия, попыток развенчания, успеха и широкого внедрения). Так, мета-анализ 10 крупных исследований, включивших в общей сложности около 80 тысяч пациентов, показал, что лечение статинами приводит к снижению частоты развития не только ССО на 27%, инсультов на 18%, но и общей смертности – на 15% [12]. Крупный мета-анализ 26 РКИ с участием 170 тыс. пациентов (рис. 1) и использованием статинов продемонстрировал, что снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением смертности от всех причин на 10%, смертности от ССЗ на 20%, при этом на 23% снижается риск патологии коронарных сосудов и на 17% – инсульта [13, 14].

У нас не так много препаратов в кардиологии, которые, уменьшая сердечно-сосудистую смертность, снижали бы и общую смертность. Пожалуй, это статины и ингибиторы АПФ [15, 16]. Влияние статинов на общую смертность, возможно, обусловлено воздействием на молекулярные механизмы старения, о чем пишет О.М. Драпкина [17]. В экспериментальных работах на крысах было установлено, что статины повышают активность теломеразы, которая приводит к задержке укорочения теломеров (повторений ДНК на концах хромосом) и служит «ключом» к клеточному бессмертию. Таким образом, митотические часы пролиферирующих клеток идут медленнее [18].

Ответ на последний вопрос: чем снижать ХС ЛПНП? На рынке РФ активно используются три статина: симва-статин, аторвастатин и розувастатин. Последний по своей гиполипидемической активности (снижение

Таблица 1. Степени интенсивности терапии статинами [11]

Высокая интенсивность терапии статинами	Средняя интенсивность терапии статинами	Низкая интенсивность терапии статинами
Суточная доза снижает ХС ЛПНП приблизительно более чем на 50%	Суточная доза снижает ХС ЛПНП приблизительно на 30-50%	Суточная доза снижает ХС ЛПНП менее чем на 30%
Аторвастатин (40)–80 мг Розувастатин 20 (40) мг	Аторвастатин 10 (20) мг Розувастатин (5) 10 мг Симвастатин 20–40 мг Правастатин 40 (80) мг Ловастатин 40 мг <i>Флувастатин XL 80 мг</i> Флувастатин 40 мг дважды в день <i>Питавастатин 2-4 мг</i>	<i>Симвастатин 10 мг</i> Правастатин 10–20 мг Ловастатин 20 мг <i>Флувастатин 20-40 мг</i> <i>Питавастатин 1 мг</i>
Жирным шрифтом отмечены препараты, которые имеют доказательную базу в отношении значительного снижения уровня больших сердечно-сосудистых событий Курсивом выделены препараты, одобренные FDA к применению, но не исследованные в РКИ в отношении отдаленных конечных точек		

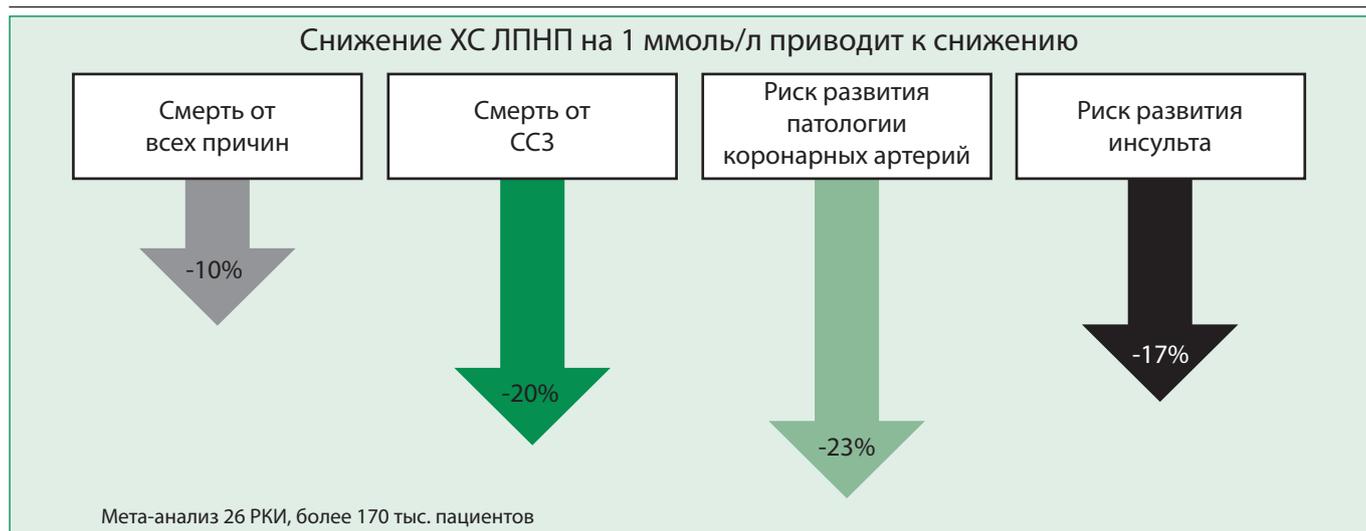


Рисунок 1. Эффекты снижения ХС ЛПНП [по 13]

уровня ХС ЛПНП) превосходит другие статины. В исследовании STELLAR розувастатин в среднем снижал уровень ХС ЛПНП на 52-63% в дозах 10-40 мг соответственно [19]. Розувастатин также снижал содержание триглицеридов на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, то есть превосходил по этим показателям все другие статины (аторвастатин, симвастатин, правастатин). Целевые уровни ХС ЛПНП на фоне стартовой дозы розувастатина 10 мг были достигнуты у 82% больных, что также повышало подобный показатель других статинов [19]. Достижение целевых значений липидов на стартовой дозе лечения розувастатином в реальной клинической практике предполагает уменьшение частоты побочных и нежелательных эффектов, связанных с применением высоких доз других статинов, а также повышает приверженность пациентов к терапии (отсутствует длительный период титрации доз, повторных анализов и посещений врача).

Известный афоризм «профилактика лучше, чем лечение» в настоящее время реализуется в назначении статинов в рамках первичной профилактики ССЗ (исследования WOSCOPS, AFCAPS/ТехCAPS, ASCOT-LLA). Наиболее ярко эффективность розувастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у лиц с низким риском их развития доказана в исследовании JUPITER, в котором прием розувастатина по 20 мг/сут у 8900 лиц, имевших нормальный уровень ОХ (<3,4 ммоль/л) и повышенный уровень С-реактивного белка, приводил к статистически значимому снижению относительного риска развития ССЗ на 44% и общей смертности на 20% [20].

Таким образом, в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что статины являются краеугольным камнем в первичной и вторичной профилактике заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Из этого следует, что большое количество пациентов для лечения и профилактики ССЗ должны и будут принимать ста-

тины неопределенно долгое время (пожизненно). Возникает встречный вопрос: насколько такая терапия будет безопасной? Мне бы хотелось развеять некоторые часто встречающиеся мифы о побочных эффектах статинов, которые препятствуют моим коллегам (терапевтам, неврологам, врачам общей практики, сосудистым хирургам) своевременно назначать современные статины в адекватных («работающих») дозировках. Так, мета-анализ крупнейших исследований со статинами, включивший более 30 тыс. случаев наблюдения средней длительностью более 4 лет, однозначно показал, что суммарная встречаемость побочных эффектов этого класса лекарственных препаратов – около 1-3%, что сопоставимо с переносимостью плацебо [21].

Не самый страшный, но самый распространенный миф: статины и печень. Применение любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в 3 раза и более по сравнению с нормой. Но изолированное повышение уровня печеночных трансаминаз, в отсутствие повышения уровня билирубина или появления симптомов повреждения печени, не связано с острой или хронической дисфункцией печени. Согласно заключению экспертов, у пациентов с хроническими заболеваниями печени (неалкогольные стеатогепатоз и гепатит, хронический вирусный гепатит в стадии компенсации или даже цирроз печени класс А по классификации Чайль-Пью) терапия статинами безопасна [22]. В ряде исследований отмечено, что статины могут даже улучшить гистологию печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [23]. В настоящее время ведутся исследования с назначением статинов на пациентах, страдающих вирусным гепатитом С, гепатоцеллюлярной карциномой (снижение риска на 37% [24]), с первичным билиарным циррозом печени.

Хочется напомнить коллегам тот факт, что кардио-

логические препараты не являются самыми гепатотоксичными [25]. Как ни парадоксально, но наиболее гепатотоксичным является ацетаминофен (парацетамол), который очень часто сами назначают и безконтрольно принимают большинство пациентов. Применение парацетамола в США, например, сопровождается развитием 1600 эпизодов острой печеночной недостаточности в год, что составляет 41% всех случаев гепатотоксичности. Второе место принадлежит антимикробным препаратам, а в странах Азии – фитопрепаратам [26].

В клинической практике врачи пациентам со «скомпроментированной» печенью (сопутствующими заболеваниями печени и умеренной гиперферментемией) часто используют комбинированную гипополипидемическую терапию с гепатопротекторами (урсодезоксихолевая кислота), с целью достижения большего гипополипидемического эффекта при хорошей переносимости лечения. Однако до последнего времени четкого подтверждения эффективности данного подхода в реальной клинической практике не было. Целью наблюдательной программы РАКУРС стала оценка возможности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) предупреждать нарушения функции печени у больных с высоким риском ССО, имеющим прямые показания для назначения статинов (262 пациента с подтвержденными заболеваниями печени, желчного пузыря или желчевыводящих путей в течение 6 мес принимали статины и УДХК). Результаты исследования РАКУРС показали, что совместная терапия статинами и УДХК у данной категории пациентов относительно безопасна и при этом достаточно эффективна [27].

При применении статинов существует небольшой, но реальный риск развития миотоксичности, который увеличивается пропорционально дозе статина. Миотоксичность проявляется миопатией – различные миалгии, включая повышение креатинфосфокиназы (КФК) < 10 верхней границы нормы (ВГН), и рабдомиолизом – тяжелое повреждение мышц, сопровождающееся миоглобинурией и развитием острой почечной недостаточности (ОПН). Интересно отметить, что за всю историю применения статинов в мире описано не более 100 случаев фатального рабдомиолиза на фоне их приема, что составляет 0,15 случая на 1 миллион назначений. Проведем параллель с ацетилсалициловой кислотой (АСК): на 1 миллион назначений АСК во всем мире приходится более 1000 случаев желудочно-кишечных кровотечений, в том числе и смертельных [20], но это значимо не влияет на частоту назначения АСК. Чтобы избежать или оптимизировать данное осложнение, необходимо выделить группу пациентов, угрожаемых по статин-индуцированной миопатии: пожилые; худые; женщины; пациенты с тяжелой застойной ХСН; декомпенсированным гипотиреозом;

выраженными почечной и печеночной недостаточностями; одновременно принимающие фибраты, противогрибковые и антимикробные препараты; подвергающиеся большим полостным операциям; имеющие травмы или интеркуррентные заболевания, протекающие с лихорадкой [22]. Этой категории пациентов лучше назначать гидрофильные статины в небольших дозировках – розувастатин в дозе 5-10 мг.

Статины и рак

Применение статинов сопряжено с достоверным снижением риска развития колоректального рака на 50% [28] и рака простаты на 21% [29]. Доказательством антиканцерогенных свойств статинов является тот факт, что у пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, принимавших статины, смертность от фатальных онкологических заболеваний снижалась на 37%, ровно настолько статины профилактировали у этой категории пациентов осложнения от ИБС [30]. Статины не снижают и не увеличивают риск развития рака молочной железы у женщин [31]. В настоящее время проводятся исследования в популяции онкологических больных, получающих статины. Может быть за счет противовоспалительных, иммуномоделирующих плейотропных эффектов статинов, их влияния на общую смертность эти работы продемонстрируют положительные результаты.

Статины и диабет

Мета-анализ (Saffar et al, 2010 – 13 РКИ) показал, что терапия статинами ассоциирована с незначительным (на 9%) увеличением риска сахарного диабета [32]. В мета-анализе (Preiss et al, 2011 – 5 РКИ) было установлено, что терапия высокими дозами по сравнению с терапией умеренными дозами статинов ассоциирована со снижением риска развития ССО на 16% и риском развития СД на 12% [33]. Применение статинов, согласно другому мета-анализу [34], добавляет 4 случая СД на 1000 леченных больных, но при этом у этих больных предотвращается 37 неблагоприятных исходов. Поэтому все эксперты единодушны в выводах о том, что значение статинов в снижении ССО существенно перевешивает риск развития новых случаев СД. К сожалению, различия между статинами по влиянию на чувствительность к инсулину, а также различия данных, полученные в ходе выполнения крупных РКИ, пока не позволяют выделить единый механизм, за счет которого применение статинов может увеличить риск развития СД. В то же время заслуживают отдельного внимания результаты Тайваньского исследования, по результатам которого можно предположить наличие фармагенетических особенностей в реализации диабетогенного эффекта статинов.

В исследовании «Statin, risk of diabetes and impacts

on mortality: insight from Taiwan national health insurance database» наблюдалось 8872 пациента, принимавших статины, и 35088 – группа контроля в течение 7,5 лет. Новые случаи СД второго типа были зарегистрированы в 2,2% на статинах и 1,9% в группе контроля ($p < 0,001$). При этом общая смертность на статинах уменьшилась на 32% ($p < 0,001$) [35].

Клинический случай

Как говорил А. В. Суворов: «Наука без практики мертва», поэтому мне хочется привести пример эффективного и безопасного лечения конкретного пациента, получающего длительное время розувастатин в дозе 20 мг/сут.

Пациент А. 1978 г.р., обратился ко мне в январе 2010 г. (в возрасте 31 года) с впервые появившимися давящими болями за грудиной, возникавшими при ходьбе на расстояние 500 м, проходившими в покое в течение нескольких минут, а также на повышение АД до 150-160/100 мм рт.ст.

Anamnesis morbi. До этого пациент был абсолютно здоров. Недавно перенес ОРВИ. Возникшие боли расценивал как проявление трахеобронхита. Имел повышенный вес, индекс массы тела 29 кг/м². При осмотре обращала на себя внимание крупная ярко-желтая ксантелазма нижнего века левого глаза, которая навела на мысль о генетическом нарушении липидного обмена у данного пациента. Действительно, в своем предположении я не ошиблась, так как липидный спектр ОХС/ЛПНП/ТГ соответствовал следующим значениям: 9,5/6,5/2,6 ммоль/л соответственно.

Anamnesis vite. Курил больше 13 лет. Физическая активность низкая. Наследственность по ССЗ по материнской линии неотягощена, отца никогда не знал и не видел. Естественно, пациента с диагнозом ОКС, впервые возникшая стенокардия я госпитализировала в наш стационар, где он получил лечение согласно стандарту: прямые антикоагулянты (гепарин), двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел+АСК), бета-адреноблокаторы (бисопролол), статины (розувастатин). Пациент был выписан с улучшением со стабильной стенокардией II ФК, артериальной гипертензией I степе-

ни, ХСН 0. В отсутствие генетического консультирования больному был установлен диагноз гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. В мае 2010 г. при проведении коронароангиографии (КАГ) была обнаружена дискретная окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА), проведена чрезкожная транслюминальная баллонная ангиопластика (ЧБТА) со стентированием ПНА двумя стентами «cypher» (рис. 2 и 3).

Сначала пациенту был назначен оригинальный розувастатин (Крестор) в дозе 10 мг. Опыта применения больших доз статинов у меня и у моих коллег на тот период времени не было. Как видно из таблицы, через месяц терапии оригинальным розувастатином было получено снижение ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, но эти значения были далеки от целевых. Со второго месяца терапии пациент принимал 20 мг оригинального розувастатина. На этой дозе было достигнуто значимое (на 45%) снижение ОХС и ХС ЛПНП. С 2011 г. на нашем фармацевтическом рынке появился первый дженерик розувастатина – Мертенил (Gedeon Rixter), который я и назначила пациенту в той же дозе – 20 мг. Достигнутые значения липидного профиля крови на фоне приема Мертенила через год, два и три года терапии обозначены в таблице жирным шрифтом. На декабрь 2013 г. удалось достичь уровней ОХС/ХС ЛПНП/ТГ – 5,3/2,2/1,4 ммоль/л, соответственно. Хочу отметить, что эффективность и переносимость Мертенила в данном конкретном случае не уступали оригинальному розувастатину (Крестор). Внимательный читатель может осудить меня за недостигнутый рекомендуемый уровень ЛПНП=1,8 ммоль/л и назначенную дозу препарата (20 мг вместо 40 мг/сут). Попробую объяснить свой выбор. Во-первых, я получила снижение и ОХС и ХС ЛПНП >50% от исходных значений (как рекомендуют эксперты). Во, вторых не надо забывать о правиле шести процентов: увеличение дозы статина вдвое приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6%. Что стоит за этими дополнительными 6% – высокий риск нежелательных побочных эффектов и худшая переносимость. Стоит ли игра свеч? Кроме того, у пациента уже на дозе 20 мг на четвертом месяце терапии отмечалось асимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз выше 3,5 раз от верхней границы нормы при нормальном уровне билирубина. Я не ста-

Таблица 2. Показатели липидного спектра пациента А в результате проводимой терапии

Параметр	Исходно (без лечения)	На фоне лечения				
		1мес (10 мг)	2мес (20 мг)	1 год	2 года	3 года
ОХС, ммоль/л	9,5	6,6	5,5	5,3	5,1	5,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	6,5	4,6	3,5	2,5	2,2	2,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,8	1,0	1,1	1,1	1,1	0,8
ТГ, ммоль/л	2,6	1,8	1,6	1,5	1,3	1,4

ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды

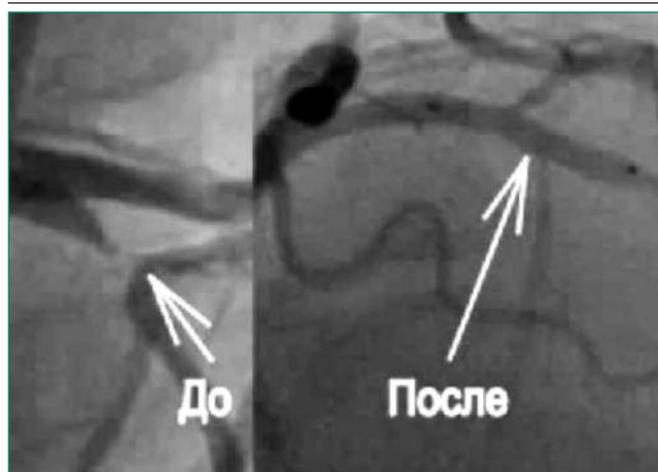


Рисунок 2. Результаты коронароангиографии пациента А до и после стентирования

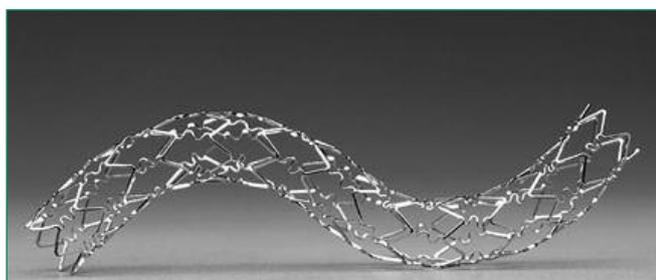


Рисунок 3. Стент «Cypher»

ла уменьшать дозу розувастатина, помня, что передо мной пациент очень высокого ССР. Через месяц активность АлАТ и АсАТ без каких-либо медикаментозных коррекций уменьшились до значений, в 1,5 раза превышающих норму, а это вполне допустимо. Другим вариантом достижения целевого уровня ХС ЛПНП в 1,8 ммоль/л у конкретного пациента могла бы стать комбинированная терапия розувастатином и эзетимибом (Эзетрол). Аргументом против добавления эзетимиба стал для меня тот факт, что, несмотря на выраженное снижение уровня атерогенных липопротеидов, данный препарат ни в виде монотерапии, ни в комбинации со статинами не снижает риск развития ССО и смертность от них (исследования ENHANCE, SEAS, IMPROVE-IT) [22]. Помимо проблемы с асимптомным повышением АлАТ и АсАТ я столкнулась еще и с другой проблемой при операции данного пациента. Через месяц после успешного стентирования у пациента развился геморрагический гастрит (минимальная симптоматика, четкая эндоскопическая картина). С одной стороны – необходимость приема двойной антитромбоцитарной терапии для профилактики тромбоза стентов, с другой стороны – угроза желудочно-кишечного кровотечения. В данном конкретном случае я расценила, что угроза тромбоза стентов и развития инфаркта миокарда (ИМ) перевешивает риск развития желудочно-кишечного кровотечения. Соответственно, я не стала отменять двойную антитромбоцитарную терапию, а добавила большие

дозы ингибитора протонной помпы – рабепразола (Париет), который помог выйти «без потерь» из этой клинической ситуации. Что же нам удалось достичь к сентябрю 2014 г., какие именно задачи удалось решить на фоне лечения у данного пациента:

1. Отсутствие приступов стенокардии. Пациент прекрасно переносит умеренные и интенсивные физические нагрузки. Доказательством этого являются результаты ежегодно проводимого суточного мониторинга ЭКГ и велоэргометрической пробы (на нагрузке в 180 Вт с достижением максимальной ЧСС – пробы отрицательные).
2. Достигнуты целевые уровни АД, ЧСС, ОХС, ХС ЛПНП, ТГ. Пациент постоянно принимает розувастатин (Мертенил) 20 мг/сут, АСК (Аспирин-кардио) в дозе 100 мг, периодически небиволол (Небилет) в дозе 5 мг/сут. Самым трудным оказалось убедить пациента, молодого, прекрасно себя чувствующего, забывшего о болезни и операции, в постоянном приеме статинов и АСК. Приходилось многократно беседовать с ним и приводить аргументированные доводы о необходимости медикаментозной терапии.

Какой прогноз мог ожидать данного молодого человека без соответствующего лечения? Приведу существующие статистические данные. У всех мужчин к 40 годам и у всех женщин к 50 годам с семейной гиперхолестеринемией в отсутствие лечения разовьются те или иные проявления ИБС. Половина мужчин до 50 лет и половина женщин до 60 лет перенесут ОИМ. Именно у этой категории больных отмечается 100-кратный риск коронарной смерти в возрасте 20-40 лет. Только 20% мужчин смогут дожить до 70-летнего возраста. Однако сегодня с помощью современных статинов существенно можно улучшить прогноз у этой категории пациентов [8].

Применение статинов при остром коронарном синдроме

Особого внимания с моей точки зрения заслуживает роль статинов в лечении пациентов с ОКС, при котором в самой драматической форме воплощаются серьезные и опасные проявления атеротромбоза. Рассмотрим табл. 3, где представлены сведения из американского регистра ОКС за 2005 г [36].

Все пациенты (n=19537) были разделены на четыре группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести ОКС, коморбидной патологии и факторам риска. Различия между группами касались лишь одного факта – получал ли больной до ОКС какой-нибудь статин, получал ли он статин в стационаре или вообще не получал ни до больницы, ни в самой больнице. Обратим внимание на самую важную конечную точку – смертность в течение 30 сут. Оказалось, что больной, которому да-

Таблица 3. Применение статинов при ОКС и частота осложнений [36]

Осложнения в стационаре	Статины до и во время госпитализации	Статины только до госпитализации	p	Никогда не принимали статины	Статины только в стационаре	p
Новый ИМ, %	7,0	6,1	>0,2	9,3	11,5	<0,001
Сердечная недостаточность, %	12,3	13,3	>0,2	19,0	10,1	<0,001
Отек легких, %	4,9	8,0	<0,01	8,5	4,0	<0,001
Кардиогенный шок, %	1,6	8,7	<0,001	6,5	2,5	<0,001
Остановка сердца, %	1,9	8,2	>0,001	7,5	3,4	<0,001
Инсульт, %	0,7	1,4	>0,05	1,3	0,9	<0,05
Смерть, %	2,1	11,6	<0,001	9,9	2,1	<0,001
Смерть, инсульт, ИМ, %	9,2	17,3	<0,001	17,9	13,5	<0,001

ИМ – инфаркт миокарда

вали статин в стационаре, имел низкий шанс погибнуть (2,1%) по сравнению с таким же пациентом, который не получал статин в стационаре. Его шанс на летальный исход увеличивался почти в 5 раз (9,9%). Точно такие же цифры летальных исходов продемонстрированы у пациентов в зависимости от того, продолжал ли больной получать статин в стационаре, если он принимал его ранее, или нет. Если в стационаре пациенту в силу каких-то причин отменяли статин, риск смерти опять же увеличивался в 5 раз (с 2,1 до 11,6%). Примерно такие же данные по многим другим осложнениям представлены в табл. 3. Этот пример является важным аргументом способности плеiotропных эффектов статинов буквально за считанные недели снижать смертность и профилакировать серьезные ССО у пациентов с ОКС. Плеiotропные эффекты статинов делятся на кардиальные: антитромбоцитарный, антиаритмический, гипотензивный, эндотелиальный (стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек, подавление выработки эндотелина, синтеза металлопротеиназ) и т.д. и некардиальные: профилактика ишемических инсультов; снижение риска рака, остеопороза, тромбоза; противовоспалительный и иммуномоделирующий эффекты, используемые при лечении системных заболеваний соединительной ткани, ХОБЛ; растворение холестериновых камней и т. д. [37].

Выраженный антиаритмический эффект статинов, опять же, особенно отчетливо проявляется при ОИМ. По данным германского регистра (рис. 4) ОКС с подъемом сегмента ST было установлено, что при назначении больным с ОКС, с осложненным желудочковыми тахикардиями статинов в стационаре и продолжении лечения на первом году, в пять раз снижалась смертность по сравнению с такими же больными, но которые не получали статины (5,1% против 25%) [38].

Согласно Европейским рекомендациям по лечению пациентов с ОКС применение статинов в ранние сроки после госпитализации с целью снижения концентрации ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л считается обязательным

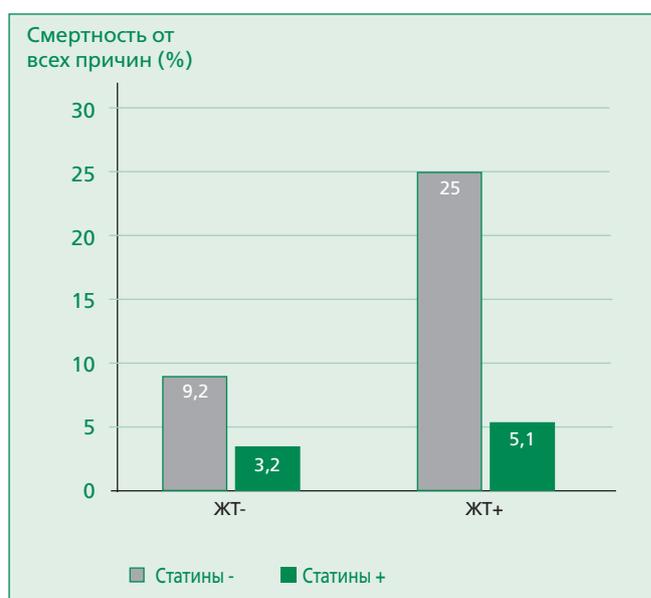


Рисунок 4. Роль статинов в сохранении жизни больных с ОКС, осложненным ЖТ, по данным Германского регистра [38]

ЖТ – желудочковая тахикардия

подходом к лечению: I класс при уровне доказательности В [39]. Применение статинов в высокой дозе в такой ситуации считается показанным независимо от исходной концентрации ХС, ХС ЛПНП, а прием статинов следует начинать в течение 1-4 дней после госпитализации. В ходе выполнения многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования LUNAR [40] сравнивали эффективность влияния приема розувастатина 20 мг/сут или 40 мг/сут и эффективность влияния аторвастатина 80 мг/сут на концентрацию ХС ЛПНП у больных с ОКС в течение 12 нед. Среднее изменение концентрации ХС ЛПНП в целом в течение 6 и 12 нед терапии при использовании розувастатина 40 мг/сут было статистически значимо более выраженным, чем в случае применения аторвастатина 80 мг/сут (p=0,02). Выраженность снижения кон-

центрации ХС ЛПНП при использовании розувастатина 20 мг/сут была сходной с таковой при использовании аторвастатина 80 мг/сут. Через 6 и 12 нед терапии уровень ХС ЛПВП увеличивался во всех 3-х группах. По сравнению с приемом аторвастатина 80 мг/сут повышение концентрации ХС ЛПВП было статистически более выраженным при приеме розувастатина 20 мг/сут ($p < 0,05$) и 40 мг/сут ($p < 0,01$) через 2, 6 и 12 нед терапии. Таким образом, результаты исследования LUNAR показали, что у пациентов с ОКС прием розувастатина 40 мг/сут более эффективно снижал ХС ЛПНП и увеличивал ХС ЛПВП, чем аторвастатин 80 мг/сут. Кроме того, тяжелые нежелательные явления (НЯ) развились в группе аторвастатина 80 мг/сут, розувастатина 20 мг/сут и 40 мг/сут у 14,1, 10,5 и 8,7% больных, соответственно. В группах розувастатина 20 мг/сут, 40 мг/сут и аторвастатина 80 мг/сут частота стойкого прекращения приема исследуемого препарата достигала 3,7, 6,1 и 9,1%, что подтверждает высокую безопасность приема розувастатина по сравнению с аторвастатином [40]. Руководствуясь результатами данного исследования и соотношением эффективность/переносимость, я при лечении пациентов с ОКС предпочитаю назначать розувастатин 20 мг/сут.

На сегодняшний день только два статина – розувастатин 40 мг и аторвастатин 80 мг в исследовании SATURN [41] доказали: 1) возможность регресса атеросклероза в коронарных артериях и 2) хороший профиль переносимости.

Подводя итог сказанному, хочется выразить в цифрах социальную значимость статинов в рамках первичной и вторичной профилактики атеросклероза, которая хорошо отражена в работах Grabowski [42]. Благодаря приему статинов в США удалось предотвратить более 40000 смертей в 2007 г.; более 61000 госпитализаций по поводу ИМ и 22000 госпитализаций по поводу инсульта в 2008 г., бремя экономических затрат на лечение данных нозологий уменьшилось на \$4,4 млрд и \$440 млн, соответственно. Другая социальная значимость статинов заключается в увеличении средней продолжительности жизни на 14,7 лет (по данным исследования WOSCOPS). Я думаю, что наши пациенты не отказались бы прожить дополнительно почти 15 лет, причем без инфарктов миокарда и инсультов.

Давайте теперь посмотрим, как часто назначаются столь эффективные, доказанные и безопасные лекарственные средства в реальной клинической практике. В крупном эпидемиологическом исследовании PURE анализировались данные о проведении вторичной профилактики ИБС у более 150000 человек. Частота использования статинов по данным этого исследования различается в 20 раз между странами с низким и высоким уровнем дохода [43]. Даже в странах с высоким уровнем доходов комбинацию АСК и статина получа-

ли от половины до 2/3 больных, перенесших инсульт или инфаркт. Теперь возьмем данные по назначению статинов в Российской Федерации. Мне хочется привести результаты исследования ЛИС, или Люберецкого исследования смертности больных, перенесших ОИМ [44], т.е., цель исследования ЛИС – оценить, как лечатся больные перед инфарктом миокарда. В исследование были включены 1133 больных, госпитализированных в стационары Люберецкого района Московской области за период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2007 г., у которых при госпитализации подтвердился диагноз ОИМ (он был назван референсным). Согласно современным клиническим рекомендациям все пациенты должны были принимать статины, антиагреганты, и большая часть из них – β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ. Оказалось, однако, что реальная частота использования данных препаратов была очень мала: статины получал каждый 50-й (2%), β -адреноблокаторы каждый пятый (21,4%), ингибиторы АПФ – каждый третий (35,3%), антиагреганты – 15%. Цифры говорят сами за себя. Как известно, наука обучает нас, что мы можем делать; руководства и клинические рекомендации говорят нам, что мы должны делать, а регистры отражают, что мы на самом деле делаем, то есть – как лечим наших пациентов. Мне бы хотелось привести данные регистра ПРОФИЛЬ, целью которого было оценить качество коррекции липидного обмена у больных ССЗ с высоким риском осложнений при наблюдении в специализированном медицинском центре [45]. Другими словами – как различается частота назначения статинов у пациентов, которые наблюдаются в обычных учреждениях здравоохранения и в специализированных медицинских центрах. Данный регистр показал, что больным, наблюдающимся в специализированном медицинском центре, статины назначаются существенно чаще, чем в практическом здравоохранении. Тем не менее, тактика назначения этих препаратов часто оказывается весьма далекой от той, которую предлагают современные клинические рекомендации. В первую очередь, это выражается в недостижении целевых уровней ХС ЛПНП (достигнуты лишь чуть более у 1/4 части больных).

Достижение целевых цифр ХС ЛПНП в этом регистре чаще ассоциировалось с использованием средних и высоких доз статинов, а также с применением розувастатина. [46]. Таким образом, проведенное исследование еще раз подтвердило актуальность проблемы назначения статинов и достижения целевых значений уровня липидов среди российской популяции пациентов. По данным О.М. Драпкиной, в Европе почти 90% нуждающихся пациентов получают статины, и из них 57% достигают целевого уровня, в России лишь 30% пациентов назначается статинотерапия, из них 8% достигают целевых значений липидов [17]. Лучше ситуация об-

стоит с пациентами, которые наблюдаются, как показали результаты регистра ПРОФИЛЬ, в специализированных медицинских центрах, так как им статины назначаются существенно чаще (в 70% и 50% случаев), по сравнению с обычными учреждениями здравоохранения (в четверти случаев).

Одним из выходов из данной проблемы, помимо постоянного обучения практических врачей современным клиническим рекомендациям и способам их реального применения, а также обучения пациентов немедикаментозным методам лечения, является снижение стоимости терапии одновременно с достижением максимального липидснижающего эффекта на фоне приема небольшой дозы статина, и, соответственно, связанная с этим хорошая переносимость и безопасность лечения. Об этом свидетельствуют тенденции на рынке статинов, которые сложились к середине 2012 г., к этому моменту в мире объем продаж розувастатина превысил продажи аторвастатина [39]. Другим реальным способом снижения стоимости лечения может быть использование дженерических препаратов. В настоящее время на рынке Российской Федерации имеется несколько дженериков розувастатина: Мертенил, Тевастор, Роксера, Розулип, Акорта. Но мне бы хотелось акцентировать внимание читателей на Мертениле (компания «Гедеон Рихтер»), который стал не только первым дженерическим препаратом розувастатина и имеет исследования по фармакокинетической эквивалентности, соответствие стандартам GMP, но и исследования по терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом на российской популяции пациентов. В частности, в отечественном исследовании «СТРЕЛА» под руководством О.М. Драпкиной отмечено значимое снижение индекса жесткости, индексов аугментации и отражения, прирост амплитуды пульсовой волны (как отражение эндотелиальной дисфункции) на фоне лечения Мертенилом в дозе 20 мг/сут [47]. В последнее время получены убедительные результаты успешного применения данного дженерика у больных с ОКС. С.Р. Гиляревский и соавт. [48] отмечают, что использование Мертенила 20 мг/сут в течение 2 нед у госпитализированных больных с диагнозом ОКС позволило добиться выраженного снижения концентрации ХС ЛПНП на 46,3% от исходного уровня. Полученные данные в целом коррелировали с результатами исследования LUNAR, которые свидетельствуют о том, что приемлемой альтернативой стандартного интенсивного режима приема статинов, т.е. аторвастатина в дозе 80 мг, может быть прием розувастатина в дозе 20 мг/сут [48]. В работе В.С. Задонченко установлено, что добавление указанного дженерика в дозе 40 мг/сут к базисной терапии 78 больных с ОКС позволяет не только добиться существенных положительных сдвигов в липидном спектре крови, но и обеспечить улучшение показателей

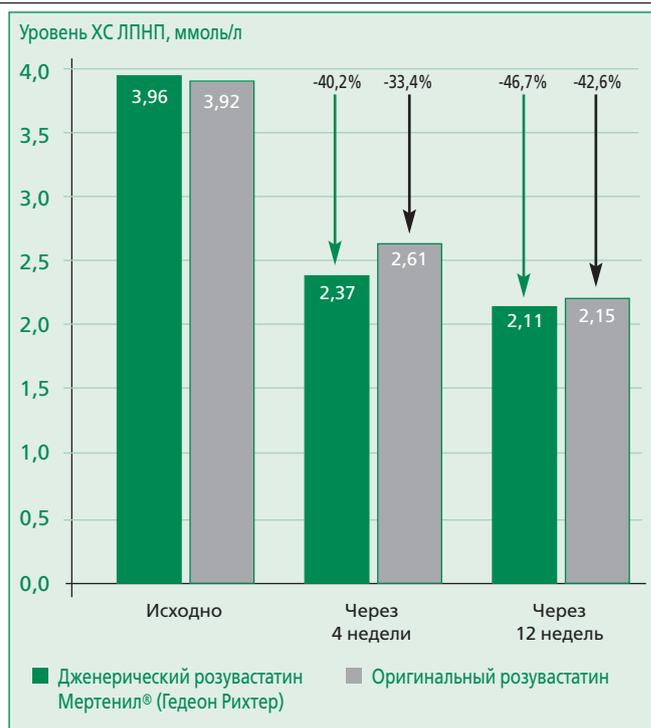


Рисунок 5. Динамика уровней ХС ЛПНП на фоне лечения дженерическим и оригинальным розувастатином в течение 12 нед (вторичная конечная точка) [51]

центральной гемодинамики и микроциркуляции [49]. Через 1 мес терапии пациенты, получавшие розувастатин, имели лучшую динамику структурно-функциональных параметров сердца, отражающую процесс обратного развития ремоделирования левого желудочка и показателей микроциркуляции по сравнению с больными, не принимавшими статины. При дополнительном назначении розувастатина по данным суточного мониторинга ЭКГ было выявлено уменьшение частоты эпизодов ишемии и их продолжительности, повышение антиаритмического эффекта проводимого лечения.

Основной целью исследования «40*40» под руководством А.В. Сусекова была оценка гиполипидемической эффективности, безопасности и переносимости Мертенила в дозе 40 мг/сут у больных с семейной гиперхолестеринемией, которые не достигали целевых уровней ХС ЛПНП на фоне текущей терапией статинами. При переводе пациентов на лечение данным препаратом (40 мг/сут) без титрования дозы достигнуто дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 22,4%, в результате чего значительно увеличилось число пациентов с целевым уровнем ХС ЛПНП [50].

В белорусском сравнительном исследовании Мертенила и Крестора у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (60 пациентов) было доказано, что розувастатин (Мертенил, Гедеон Рихтер) при 12-недельном лечении у данной категории пациентов в суточной дозе 10 мг/сут сопоставим по клинико-лабораторной

эффективности с оригинальным розувастатином 10 мг/сут (уровни ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и СРБ между группами статистически значимо не различались) при высокой комплаентности терапии. Через 12 нед лечения в группе дженерического розувастатина произошло снижение по сравнению с исходными значениями уровня ХС ЛПНП на 46,7%, а в группе оригинального препарата – на 42,6%. К концу периода наблюдения целевой уровень ХС ЛПНП в группе лечения дженериком был достигнут у 23 из 28 пациентов (82%), в группе лечения оригинальным розувастатином – у 20 из 28 (71%) (рис. 5) [51].

Заключение

Свою клиническую практику сегодня я не представляю без статинов, которые являются «стратегическими» препаратами для лечения больных с ИБС и дру-

гими клиническими вариантами атеросклероза, в том числе и асимптомными, которые способны снижать сердечно-сосудистую и общую смертность, замедлять ход естественного старения, связанного с атеросклерозом, облегчать его течение. Предпочтение, конечно, исходя из понятия эффективность/безопасность/стоимость, я отдаю розувастатину (Мертенилу). Перефразируя мысль известного российского кардиолога Г.Ф. Ланга о сердечных гликозидах, хочу закончить свою статью следующими словами: «Наше счастье, что мы имеем статины, без которых даже и не хотелось быть врачом, лечащим сердечные (атеросклеротические) болезни».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014;383(9921):999-1008.
- Brown M.S. and Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232:34-47.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
- Gelsinger C, Steinhagen-Thiessen E, Kassner U. Therapeutic potential of mipomersen in the management of familial hypercholesterolaemia. *Drugs* 2012;72(11):1445-55.
- Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. et al. for the ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
- Rader D.J. Illuminating HDL – is it still a viable therapeutic target? *N Engl J Med* 2007;357:2180-3.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., et al. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-99.
- ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemia. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- Michael O'Riordan, New Cholesterol Guidelines Abandon LDL Targets. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/814152>. Accessed by 19.10.2014.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
- Eliashevich SO. Rejection of the target values of LDL in primary and secondary prevention of atherosclerosis: the new American recommendations. Available at: http://www.internist.ru/articles/expert/expert_914.html. Accessed by 19/10/2014. Russian (Елиашевич С.О. Отказ от целевых значений уровня ЛПНП в первичной и вторичной профилактике атеросклероза: новые американские рекомендации. Доступно на: http://www.internist.ru/articles/expert/expert_914.html. Проверено 19.10.2014).
- Cheung B., Lauder I., Lau C., Kumana C. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:649-51.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- Drapkina OM. Statins - the card cardiologist. *Consilium Medicum* 2012; (5): 28-31. Russian (Драпкина О.М. Статины – визитная карточка кардиолога. *Consilium Medicum* 2012; (5): 28-31).
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088-97
- Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 131-42
- Drapkina OM. On the question of safety of statins. Review of data. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (2): 143-8. Russian (Драпкина О.М. К вопросу о безопасности статинов. Обзор данных. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(2):143-8).
- Spyridopoulos I. Is telomerase a potential target for vascular rejuvenation? *Atherosclerosis* 2011;216:19-20.
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92: 152-60.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- Uholkina GB. Statins - past, present and future. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2013; 4: 199-204. Russian (Ухолкина Г.Б. Статины – прошлое, настоящее, будущее. *Русский Медицинский Журнал* 2013;4:199-204).
- National Guidelines for the efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Available at: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/effektivnost.pdf>. Accessed by 19/10/2014. Russian (Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Доступно на: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/effektivnost.pdf>. Проверено 19.10.2014).
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007;47(1):135-41.
- El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology* 2009;136(5): 1601-8.
- Drapkina OM, Ashikhmin YI, Ivashkin VT Statins and liver: friend or foe? A Critical Review. *Serdtshe* 2011; 10 (1): 38-42. Russian (Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Статины и печень: друзья или враги? Критический обзор. *Сердце* 2011; 10(1):38-42).
- Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; 24(3):287-97.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova L.Yu. Study of the effect ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin therapy in patients with liver disease, gallbladder and / or biliary tract (the RAKURS study). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (2): 147-52. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(2):147-52).
- Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(21): 2184-92.
- Boudreau DM, Yu O, Buist DS, Miglioretti DL. Statin use and prostate cancer risk in a large population-based setting. *Cancer Causes Control* 2008; 19(7):767-74.
- Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29(21):2625-33.
- Undela K et al. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 155:261-269.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375:735-42.
- Preiss D, Serbasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556-64.
- Abbas A, Milles J, Ramachandran S. Rosuvastatin and atorvastatin: comparative effects on glucose metabolism in non-diabetic patients with dyslipidaemia. *Clin Medicine Insight Endocrinol Diab* 2012; 5:13-30.
- Chiang CE, Wang KL. Statin, risk of diabetes and impacts on mortality: insight from Taiwan national health insurance database. *JACC* 2012; 59(13): E1657.
- Fonarog G. S., Right R. S., Spencer F. A. Et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;96:611-6.
- Aronov AM, Bubnov MG. Pleiotropic effects of statins on the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part I. *Kardiosomatika* 2012; 3 (3): 55-69. Russian (Аронов А.М., Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на atorvastatin). Часть I. *Кардиосоматика* 2012; 3 (3): 55-69).

38. Lorenz H., Junger C., Seidl K et al. Do statin influence the prognostic impact of non-sustained ventricular tachycardia after ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26: 1078-85.
39. Gilyarevsky SR What is the selection of an optimal regimen of intensive statin therapy with evidence-based medicine? *Russian Journal of Medicine* 2013; 4: 220-4. Russian (Гиляревский С.Р. Что такое выбор оптимального режима интенсивной терапии статинами с позиций доказательной медицины? *Русский Медицинский Журнал* 2013; 4:220-4).
40. Pitt B., Loscalzo J., Monyak J. et al. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the Lunar Study). *Am J Cardiol* 2012; 109: 1239-46.
41. Nicholls S. J., Ballanyne C. M., Banter P. J. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365: 2078-87.
42. Grabowski DC, et al. The large social value resulting from use of statins warrants steps to improve adherence and broaden treatment. *Health Affairs* 2012; 31(10);2276-85.
43. Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): A prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378(9798): 1231-43.
44. Martsevich SYu, Ginsburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lubertsy study mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of drug therapy. Part 1: How patients are treated prior myocardial infarction, and how this affects mortality in the hospital. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012, 8 (5): 681-4. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012;8(5): 681-4).
45. Martsevich SYu, Gaisnok OV, Tripkosh SG, et al. Observation in a specialized medical center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular disease (according to the PROFIL register). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (2): 133-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гипохлипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(2):133-7).
46. Martsevich SYu, Gaisnok OV, Tripkosh SG, et al. Actual practice of prescribing statins and its dependence on the observation in a specialized medical center for patients with high risk of cardiovascular events (according to the PROFIL register). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (4): 362-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(4):362-7).
47. Drapkina OM, Palatkin L, Zyatzenkova E. Pleiotropic effects of statins. Effect on vascular stiffness. *Vrach* 2012; 9: 5-8. Russian (Драпкина О.М., Палаткина Л., Зятенкова Е. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. *Врач* 2012; 9: 5-8).
48. Gilyarevsky SR, Orlov VA, Kuzmina IM, Baturina OV. Lipid-lowering effects of the use of intensive statin regimens in the treatment of patients with acute coronary syndrome: approaches to the choice of the drug and its dose. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2012; 5 (4): 36-41. Russian (Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Батурина О.В. Гипохлипидемические эффекты применения интенсивных режимов приема статинов при лечении больных с острым коронарным синдромом: подходы к выбору препарата и его дозы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2012; 5(4): 36-41).
49. Zadiionchenko VS, Shehyan GG, Shahray NB, et al. Effect of rosuvastatin on lipid metabolism, microcirculation and central hemodynamics in patients with acute coronary syndrome. *Consilium Medicum* 2011; 13 (5): 3-10. Russian (Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б., и др. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. *Consilium Medicum* 2011; 13(5): 3-10).
50. Zubareva MY, Rozhkova TA, Amelyushkina VA, et al. Efficacy, safety and tolerability of rosuvastatin 40 mg daily in patients with very high cardiovascular risk with primary hypercholesterolemia. The results of the 24-week study, "40*40". *Farmateka* 2013;7 (260): 63-6. Russian (Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., и др. Эффективность, безопасность и переносимость терапии розувастатином 40 мг/сут у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с первичной гиперхолестеринемией. Результаты 24-недельного исследования «40*40». *Фарматека* 2013;7(260):63-6).
51. Pstrom AM, Samokhodkina SV, Crater ML, Gumenuk AG. Comparative effectiveness and safety Mertenil® (rosuvastatin) in patients with hyperlipidemia. *Meditsinskie Novosti* 2013; 3: 51-6. Russian (Пристром А.М., Самоходкина С.В., Крейтер М.Л., Гуменюк А.Г. Сравнительная эффективность и безопасность Мертенила® (розувастатина) у пациентов с гиперлипидемией. *Медицинские новости* 2013;3:51-6).

Поступила: 17.09.2014
Принята в печать: 30.09.2014