

СТАТИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СВЯЗАННЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Ю.А.Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность

Ю.А. Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

Проанализированы результаты крупномасштабных исследований, проведенных за последние 10 лет по оценке эффективности статинов в профилактике ИБС. Показано уменьшение риска развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертельных исходов на 25-40 %, ишемических инсультов – на 25-30 % (CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/ TexCAPS, HPS, ASCOT-LLA, CARDS). Существенно расширены показания к назначению статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС и ишемический инсульт. Рассмотрены новые цели в снижении ХсЛПНП – вопросы безопасности лечения статинами. Выбор препарата должен основываться на данных клинических исследований с учетом эффективности и безопасности при длительном применении, а также возможностями достижения целевого уровня ХсЛПНП.

Ключевые слова. Статины, профилактика, атеросклероз, эффективность, безопасность.

РФК 2005; 2: 48-53

Statines in prevention and treatment of atherosclerosis connected diseases: efficiency and safety

Y.A. Karpov

Russian Cardiological Research and Production Complex of Roszdrav, Moscow

Results of large-scale studies carried out during last 10 years and devoted to the assessment of statines efficiency in prevention of ischemic heart disease (IHD), are analyzed. Decrease in risks of myocardial infarction, instable angina pectoris and mortality by 25-40%, ischemic stroke – by 25-30% (CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, HPS, ASCOT-LLA, CARDS) is demonstrated. Recommendations for statines prescription for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, including IHD and ischemic stroke, are significantly expanded. New goals in cholesterol of low density lipoprotein (HDL) reduction are discussed, as well as problems of statin treatment safety. The choice of the drug must be based on clinical research data, considering efficiency and safety at long-term use, as well as possibilities of achieving new goal level of HDL.

Key words: Statines, prevention, atherosclerosis, efficiency, safety.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 48-53

Созданная во второй половине XX века концепция факторов риска приобрела большое значение для решения вопросов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь атеросклероза [1]. Были получены убедительные доказательства клинической значимости в плане развития атеросклероза и связанных с ним таких «классических» факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия [2]. Дислипидемия является одним из 3 основных модифицируемых факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС). Этот термин относится к нарушениям метаболизма липидов, из которых наибольшее внимание уделяется общему холестерину и холестерину липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП). По данным эпидемиологических исследований была установлена прямая связь между высокими уровнями холестерина и повышенным риском развития ИБС [3, 4], а в дальнейшем было доказано и обратное – снижение повышенного уровня холестерина, в частности ХсЛПНП, уменьшает риск развития ИБС [5, 6].

Среди методов липидомодифицирующей терапии ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) наиболее эффективно снижа-

ют уровень холестерина, а некоторые из них уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений. Снижение уровня холестерина плазмы на фоне длительного применения статинов сопровождается значительным уменьшением общей смертности и риска кардио- и цереброваскулярных событий, в том числе фатальных [7].

Эффективность статинов в профилактике

Прошло более 10 лет с момента, когда впервые была доказана эффективность статинов во вторичной профилактике ИБС в проспективном рандомизированном Скандинавском исследовании (4S) с участием 4444 больных стабильной стенокардией и/или инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе с повышенным уровнем ХсЛПНП плазмы [5]. Прием в течение 5,4 лет симвастатина в дозе 20–40 мг/сут достоверно снизил общую смертность на 30%, сердечно-сосудистую смертность – на 42%, частоту острых коронарных событий – на 34%, потребность в проведении процедур реваскуляризации миокарда – на 37%. С тех пор во всех крупных клинических исследованиях (CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, HPS,

ASCOT-LLA, CARDS) было показано, что постоянный прием статинов в течение 3-6 лет уменьшает риск развития ИМ, нестабильной стенокардии и смертельных исходов на 25-40%, ишемических инсультов – на 25-30% [5, 8-14]. Эти впечатляющие результаты ассоциируются со снижением общего холестерина и ХсЛПНП на 25-30 и 30-35% соответственно.

Последними по времени завершения стали исследования ASCOT-LLA и CARDS, в которых оценивалось влияние аторвастатина (Липримар) на риск развития ИБС и его основных осложнений у больных АГ и СД. Эти два исследования по решению независимого наблюдательного комитета были завершены досрочно в связи с неоспоримыми преимуществами аторвастатина. В среднем исследования ASCOT-LLA и CARDS продолжались около 3,5 года, в то время как предыдущие исследования с оценкой отдаленных результатов на фоне статинов – не менее 5 лет.

До последнего времени было неизвестно прогностическое значение снижения уровня холестерина у больных АГ. В исследовании ASCOT-LLA, посвященном изучению эффективности аторвастатина в дозе 10 мг у больных АГ и факторами риска развития ИБС, исходно с нормальным или умеренно повышенным уровнем общего холестерина (холестерин <6,5 ммоль/л, триглицериды плазмы <4,5 ммоль/л), препарат достоверно снизил суммарный риск развития нефатального ИМ и смерти от ИБС на 36% (первичная конечная точка), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений и потребности в проведении реваскуляризации миокарда – на 21%, риск коронарных осложнений – на 29%, инсультов – на 27% и возникновения нестабильной стенокардии – на 41% [13]. Стало ясно, что у больных АГ необходимо использовать статины для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, что нашло свое отражение в недавних рекомендациях Европейского общества по АГ/Европейского общества кардиологов [15] и в 7 докладе Объединенного национального комитета по контролю за АД, США [16].

В другом исследовании (CARDS) впервые было доказано, что лечение аторвастатином в дозе 10 мг является безопасным и эффективным в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий, включая ишемический инсульт, у больных СД 2 типа исходно без клинических проявлений ИБС [14]. Всего было включено 2838 больных с уровнем ХсЛПНП < 4,14 ммоль/л и триглицеридов < 6,78 ммоль/л; достоверное снижение риска сердечно-сосудистых событий в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо наступило через 3,9 года, т.е. на 2 года раньше предполагаемого срока завершения исследования (рис. 1). У 743 больных (26%) в исследовании CARDS исходный уровень ХсЛПНП был ниже 2,6

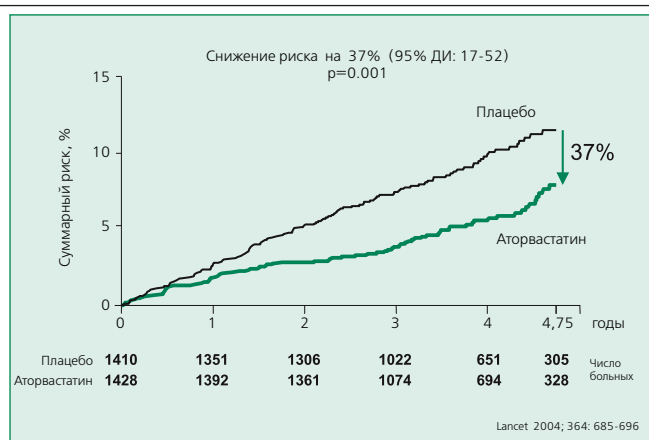


Рис. 1. Снижение риска развития острых коронарных событий, инсультов и необходимости проведения процедур реваскуляризации миокарда (первичная конечная точка) у больных сахарным диабетом при лечении аторвастатином (исследование CARDS).

ммоль/л, тем не менее и в этой группе больных аторвастатин на 25% снизил риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, по результатам строго спланированных крупных рандомизированных клинических исследований оказались существенно расширены показания к назначению статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС и ишемический инсульт.

Эффективность терапии статинами в достижении целевого уровня ХсЛПНП

Эффективность липидснижающих вмешательств с помощью статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний оказалась наибольшей у больных при достижении целевого уровня ХсЛПНП, который в 2001 г. был определен для больных с установленным диагнозом ИБС ниже 100 мг%, или 2,6 ммоль/л [7]. В недавно появившихся отечественных рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза отмечается, что если диетические мероприятия не приводят к нормализации липидных показателей, всем больным с ИБС должны быть назначены статины с целевым снижением уровня ХсЛПНП менее 2,5 ммол/л (100 мг%), а выбор препарата и его доза зависят от липидного профиля [17].

Наиболее убедительно клиническую необходимость достижения целевого уровня ХсЛПНП у больных ИБС подтвердили результаты клинического исследования GREACE [18]. Целью данной работы было изучение влияния аторвастатина у больных ИБС в дозах 10-80 мг с обязательным достижением целевого

уровня ХсЛПНП по сравнению с группой больных, у которых при назначении статинов дозы не титровались, что соответствует распространенной в настоящее время практике ведения больных с гиперхолестеринемией. В это проспективное открытое исследование было включено 1600 амбулаторных больных с верифицированным диагнозом ИБС и уровнем ХсЛПНП > 2,6 ммоль/л, или 100 мг/дл после 6-недельного периода гиполипидемической диеты. Длительность лечения составила 3 года.

В группе аторвастатина (средняя доза препарата 24 мг) целевой уровень ХсЛПНП был достигнут у 95% больных, в то время как в группе обычного лечения только у 3% больных. В группе аторвастатина были достоверно ниже все изученные показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (рис. 2) по сравнению с группой «обычного» лечения. В обеих группах больные получали одинаковое медикаментозное лечение за исключением статинов, (98% больных в группе аторвастатина и 14% в группе «обычного» лечения).

Степень снижения уровня ХсЛПНП –

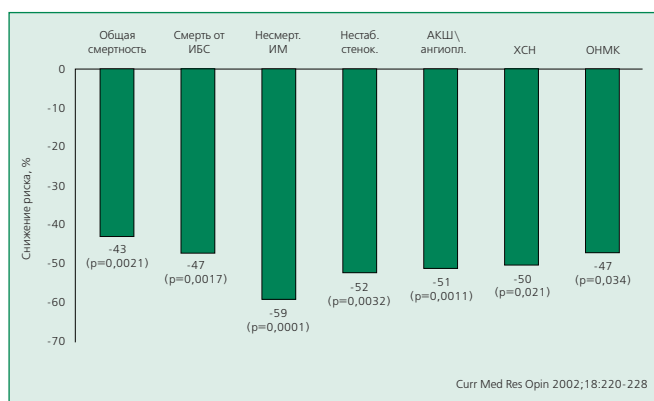


Рис. 2. Достижение целевого уровня ХсЛПНП (<2,6 ммоль/л) с помощью аторвастатина уменьшает риск развития осложнений у больных стабильной ИБС (исследование GREACE).

новый целевой уровень

В последние годы были опубликованы результаты ряда крупнейших исследований с применением статинов, в которых убедительно доказана необходимость более выраженного снижения атерогенных фракций липидов крови. Исследование HPS с участием более 20 тысяч больных проводилось в Великобритании в 1994–2001 гг. с целью выявления способности статинов предотвращать развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в группах различного риска [12]. В это исследование включали лиц с ИБС в анамнезе на фоне умеренно повышенного уровня ХсЛПНП, а также лиц с факторами риска развития ИБС и атеросклеротическим пораже-

нием мозговых артерий, сосудов нижних конечностей и СД.

В ходе этого исследования (средний срок наблюдения 5 лет) симваstatин в дозе 40 мг/сут достоверно снизил как уровень ХсЛПНП плазмы, так и риск сердечно-сосудистых осложнений (в обоих случаях независимо от исходных значений ХсЛПНП). Общая смертность на фоне терапии статинами снизилась на 12%, смертность от сосудистых осложнений — на 17%, риск инсультов — на 27%. Особенно благоприятным профилактический эффект препарата оказался среди женщин, пожилых лиц, больных СД, лиц с поражением периферических артерий, а также у перенесших инсульт. Таким образом, впервые в исследовании HPS было продемонстрировано, что назначение симваstatина в дозе 40 мг больным, имеющим повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, увеличивает выживаемость даже в том случае, если исходный уровень ХсЛПНП у них был ниже 100 мг%.

Новым этапом в эволюции наших знаний стали данные исследований, в которых сравнивались отдаленные исходы у больных с различными формами ИБС — при достижении целевого (на тот момент) уровня ХсЛПНП и более выраженного его снижения. В исследовании PROVE-IT 4162 пациента в первые дни после развития острого коронарного синдрома на фоне стандартного лечения получали липидснижающую терапию правастатином 40 мг или аторвастатином 80 мг. У больных обеих групп был достигнут целевой уровень ХсЛПНП, при этом в группе правастатина он составил 95 мг%, а в группе аторвастатина — 62 мг%. Лечение аторвастатином 80 мг привело к снижению общей смертности и риска развития сердечно-сосудистых событий на 16% [19].

Результаты исследования PROVE-IT показали необходимость раннего интенсивного снижения ХсЛПНП до уровней, гораздо более низких, чем рекомендовалось у больных ИБС. В то же время в исследовании обращается внимание на безопасность высоких доз правастатина и аторвастатина. Число неблагоприятных реакций было незначительным на протяжении всего периода исследования. Случаи отмены препаратов по причине миалгии, болей в мышцах или случаи повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) отмечались у 2,7% больных в группе правастатина и у 3,3% больных в группе аторвастатина (p=0,23). Случаев рабдомиолиза не наблюдалось. В этой связи в новом варианте американских рекомендаций по лечению больных с высокой вероятностью развития или повторения ишемических событий, в том числе больных с перенесенным ИМ, оптимальным считают уровень ХсЛПНП не выше 75 ммоль/л, или 2,0 мг% [20].

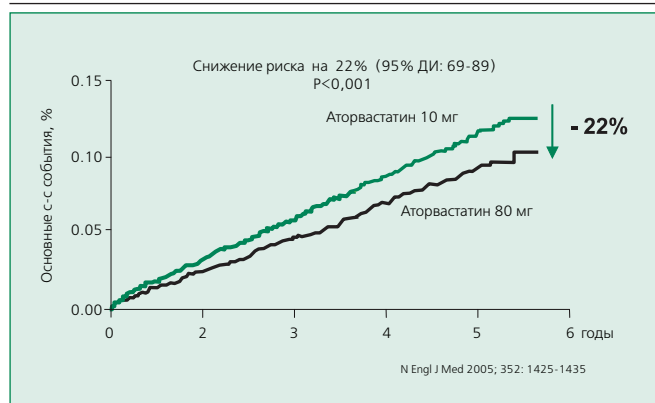


Рис. 3. Влияние более выраженного снижения ХсЛПНП у больных стабильной ИБС на риск развития первичной конечной точки: смерть от ИБС, нефатальный ИМ, успешная реанимация после остановки сердца, фатальный и нефатальный инсульт (исследование TNT).

Конкретные механизмы улучшения прогноза при более значительном снижении уровня ХсЛПНП были установлены в исследовании REVERSAL (Reversing Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering). В этом исследовании было показано, что достижение стабилизации и даже регресса атеросклеротического процесса возможно при «агрессивной» гиполипидемической терапии в течение 18 мес, при снижении уровня общего холестерина на 50-60% [21]. Удалось установить, что аторвастатин в дозе 80 мг способствует не только стабилизации, но и уменьшению объема атеромы (атеросклеротической бляшки) по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий, что свидетельствует о появлении реального инструмента воздействия на атеросклероз при высоком уровне безопасности препарата. Проведенный анализ показал, что и при одинаковом снижении уровня холестерина в группах больных аторвастатин имел преимущество перед правастатином по степени влияния на развитие атеросклероза. В этой связи большое значение придается доказанному противовоспалительному действию аторвастатина – значительному снижению уровня С-реактивного белка на 36,4% по сравнению со снижением на 5,2% в группе правастатина ($p<0,001$).

В исследовании TNT (Treatment to New Targets) изучалась гипотеза безопасности и эффективности в улучшении прогноза больных стабильной стенокардией большего, чем рекомендовалось ранее, снижения уровня холестерина. Более 10 тыс больных ИБС, у которых на предварительном этапе уже был достигнут целевой уровень ХсЛПНП на фоне приема 10 мг аторвастатина, в условиях двойного слепого метода были рандомизированы в группу продолжения лечения аторвастатином в той же дозе и группу, полу-

чающих 80 мг аторвастатина [22]. В группе агрессивного (аторвастатин 80 мг) воздействия средний уровень ХсЛПНП составил 2,0 ммоль/л, или 77 мг%. Через 5 лет лечения в группе более выраженного снижения уровня ХсЛПНП по сравнению с рекомендуемым в настоящее время достигнуто значительное уменьшение риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений ИБС (рис. 3).

На сегодняшний день больше всего данных о положительном влиянии липидснижающих средств на прогноз ИБС имеется в отношении статинов. После завершения исследования TNT с определением нового, еще более низкого целевого уровня ХсЛПНП практически все больные должны получать такую терапию.

Новые цели в снижении ХсЛПНП: вопросы безопасности лечения статинами

В последнее время были получены данные о необходимости применения статинов, в группах высокого риска ИБС, СД и др. у больных с «нормальным» уровнем холестерина. Новый целевой уровень ХсЛПНП у больных ИБС с высоким риском осложнений и расширение показаний к применению гиполипидемической терапии требуют повышения эффективности данного вида лечения. Решить поставленные задачи можно путем использования статинов с выраженным липидснижающим действием в больших дозах или их комбинации с другими липидмодифицирующими препаратами.

Статины являются одним из самых безопасных классов препаратов, лечение ими переносится хорошо [23, 24]. Хотя хорошая переносимость статинов доказана во всех контролируемых исследованиях [5, 8-14, 18-24] и более чем 20 летним опытом применения, в новых условиях их безопасность привлекает к себе повышенное внимание. Наиболее значимые побочные эффекты статинов – токсическое воздействие на печень и мышечную ткань. Частота более чем 3-кратного повышения активности печеночных трансаминаз на фоне лечения составляет около 1%, что одинаково практически для всех статинов, и зависит от дозы препарата. В случае повышения активности трансаминаз прием статинов прекращают; уровень печеночных ферментов возвращается к норме в течение 2–3 мес.

Миопатия – одно из серьезных осложнений терапии статинами. Её частота при монотерапии статинами – около 1/1000 больных [23, 25]. Диагностические признаки миопатии: боли в мышцах, мышечная слабость, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) плазмы более чем в 10 раз. При своевременной диагностике и отмене статинов миопатия полностью обратима. Если же миопатия не распозна-

ётся и терапия статинами продолжается, развиваются рабдомиолиз и сопутствующая острая почечная недостаточность. Рабдомиолиз – острая деструкция скелетных мышц с такими симптомами, как мышечная боль и слабость, болезненность при пальпации, лихорадка, рвота, коричневая или темная моча. Из разрушенных миоцитов в кровоток поступают миоглобин, калий, фосфаты, КФК, трансаминазы. Лабораторным признаком рабдомиолиза может быть 5–10-кратное повышение активности КФК плазмы на фоне описанных симптомов. Тяжесть рабдомиолиза и риск осложнений не всегда совпадают с пиком активности КФК в плазме. Однако, если при динамическом наблюдении после отмены статинов активность КФК снижается медленнее, чем на 40% в сутки, это может указывать на продолжающееся поражение скелетной мускулатуры.

К основным осложнениям рабдомиолиза относят острую почечную недостаточность (у 1/3 больных с рабдомиолизом), гиперкалиемию, гиперкальциемию. Факторами риска развития рабдомиолиза при назначении статинов считаются почечная и печеночная недостаточность, старческий возраст, истощение, женский пол, высокие дозы статинов, гипотиреоз, тяжелые инфекционные заболевания. Кроме того, риск рабдомиолиза повышают некоторые препараты, назначенные одновременно со статинами: противогрибковые (производные азола), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, циклоспорин), фибраты и никотиновая кислота [26].

При своевременной отмене статинов даже выраженная миопатия является полностью обратимой. Из 871 случая миопатии на фоне статинов, отмеченными в период 1997–2001 гг. по данным FDA (Агенство по контролю за продуктами и лекарствами США), летальными оказались 38 [27]. В настоящее время для лечения рекомендованы 6 оригинальных статинов, которых в порядке увеличения степени выраженности снижающего действия ХсЛПНП на 1 мг препарата располагают в следующем порядке: флювастатин, ловастатин и правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин [23]. Получила права гражданства концепция «чем ниже, тем лучше» в отношении уровня ХсЛПНП в профилактике заболеваний, связанных с развитием атеросклероза [20, 22]. Отсюда вытекает необходимость для достижения очень низкого уровня ХсЛПНП использовать новые более мощные статины или высокие дозы уже существующих статинов. Попытки достижения большего снижения уровня ХсЛПНП в качестве главной цели в клинической практике будут ограничены токсичностью, и прежде всего миотоксичностью [23].

По этой причине безопасность недавно зарегистрированного розувастатина находится под присталь-

ным вниманием [28, 29]. В ходе клинических исследований оказалось, что назначение 80 мг розувастатина ассоциируется с высоким риском развития миопатий, поэтому FDA для устранения всех возможных сомнений потребовала проведения дополнительных испытаний на безопасность у 11 тыс больных, получающих препарат в дозах 10–40 мг. Эти исследования продемонстрировали приемлемую вероятность развития миопатий при использовании розувастатина в этих дозах [23]. Тем не менее, в связи с относительно небольшим опытом его клинического применения в настоящее время все сообщения о побочных эффектах розувастатина тщательно мониторируются и активно обсуждаются в научной литературе. В недавней публикации в журнале *Circulation* была проанализирована информация о случаях нежелательных явлений при лечении аторвастатином, смвастатином, правастатином и розувастатином, поступивших в FDA за 2003–2004 гг. Указывается, что при лечении розувастатином частота всех нежелательных явлений, в том числе со стороны печени и мышц была достоверно выше, чем при лечении другими статинами [30]. Определенную ясность в дальнейшие перспективы применения розувастатина должны внести еще не завершившиеся крупномасштабные контролируемые исследования с оценкой отдаленных результатов лечения – CORONA и др. [31].

Как видится позиция практического врача при решении вопроса о применении статинов в клинической практике? Во-первых, надо исходить из четкой доказанности целесообразности лечения статинами всех больных с установленным диагнозом ИБС (независимо от формы) и лиц с высоким риском развития атеросклероза и его осложнений (АГ, СД, инсульт и др.). Вместе с тем нет оснований выходить за рамки методических рекомендаций и инструкций по назначению, регламентирующих ситуации, в которых показаны статины. Во-вторых, при назначении статинов необходимо строго соблюдать все рекомендации, касающихся как целевого уровня холестерина для данного больного, исходя из диагноза, так и доз выбранного препарата с учетом индивидуальных факторов риска развития побочных эффектов. Хотелось бы еще раз напомнить о дозозависимости побочных эффектов статинов. В равной степени это относится и к необходимости мониторингирования совместно с больным клинических симптомов (мышечная слабость!) и лабораторных показателей безопасности. И, наконец, необходимо соотносить силу выбранного препарата и соответственно назначенную дозу с необходимым снижением уровня ХсЛПНП у конкретного больного. Эти рекомендации позволяют получить оптимальный результат при использовании статинов.

Заключение

Проведенные исследования и многолетний клинический опыт применения доказали эффективность и безопасность статинов как в рамках вторичной, так и первичной профилактики атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Выбор препарата должен основываться на данных клинических исследований с

учетом эффективности и безопасности при длительном применении, а также возможностей достижения целевого уровня ХсЛПНП. С внедрением в клиническую практику статинов впервые появилась реальная возможность воздействовать на развитие атеросклероза, которой должен воспользоваться врач, заинтересованный в эффективном лечении больных.

Литература

- De Baker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
- Yusuf S, Giles WH, Croft JB, et al. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med* 1998; 27: 1-9.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-1500.
- Abbot RD, Wilson PW, Kannel WB, et al. High density lipoprotein, total cholesterol screening and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 207-211.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Faergeman O. Evolution of statin therapy: an ongoing story. *Eur Heart J Suppl* 2004; 6 (Suppl A): A3-A7.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- Saks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011-1053.
- The 7th report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 2 (приложение).
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. GREACE study. *Current Medical Research and Opinion* 2002; 18: 220-228.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
- La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
- Grundy SM. The issue of statin safety. Where do we stand? *Circulation* 2005; 111.
- Карпов ЮА, Сорокин ЕВ. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов. *PMЖ* 2003; 11 (19): 1041-1045.
- ILIB. Dyslipidemia and coronary heart disease. 3rd edition. New York 2003, 242 pp.
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation*. 2002; 106: 1024-1028.
- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse events on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 288-295.
- Olsson A.G. Rosuvastatin in dyslipidaemia and coronary heart disease. Science Press. 2004. PP1-77
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al and STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-160.
- Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, et al. The safety of rosuvastatin as used in clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation* 2005; 111.
- Dunselman P, Hjalmarson A, Kiekshus J, et al. Executive committee of the CORONA trial. The statin wars. *Lancet* 2003; 362: 1854.