

ЛИПРИМАР®. ПЯТНАДЦАТЬ ЛЕТ УБЕДИТЕЛЬНЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

А.В. Сусеков*, Н.В. Хохлова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15-а

Липримар®. Пятнадцать лет убедительных доказательств

А.В. Сусеков*, Н.В. Хохлова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15-а

Приводятся доказательства по применению статинов в кардиологии. Отдельно рассматривается гипополипдемическая эффективность аторвастатина, продемонстрированная в сравнительных исследованиях. Также приводятся клинические исследования эффективности и безопасности аторвастатина в различных группах больных.

Ключевые слова: статины, аторвастатин, атеросклероз, клинические исследования.

РФК 2011;7(2):231-240

Liprimar®. Fifteen years of evidence

A.V. Susekov*, N.V. Khokhlova

Institute for Cardiology named after A.L. Mjasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The evidences for statin use in cardiology are presented. Especially hypolipidemic efficacy of atorvastatin is demonstrated in according to comparative studies. Results of clinical studies on atorvastatin efficacy and safety in different groups of patients are also presented.

Key words: statins, atorvastatin, atherosclerosis, clinical trials.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):231-240

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): asus99@mail.ru

Введение

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт, инсульт, ишемия нижних конечностей) являются важной медико-социальной проблемой развитых и развивающихся стран, включая Российскую Федерацию. По данным эпидемиологических исследований, сердечно-сосудистая смертность в РФ остается высокой и составляет около 800 случаев на 100 000 населения. Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины) в суточных дозах 20-40 мг в соответствии с международными и российскими рекомендациями — обязательный компонент первичной и вторичной профилактики больных с ИБС и атеросклерозом [1, 2]. В 2004 году по результатам крупных исследований со статинами HPS, PROVE-TIMI 22, ASCOT-LLA, PROVE-IT было опубликовано дополнение к американским рекомендациям NCEP ATP III 2001 г. [3]. В них американские эксперты выделили группу очень высокого риска осложнений атеросклероза, например, пациенты с плохо контролируемыми факторами риска, с острым коронарным синдромом (ОКС), для которых были предложены две стратегии по снижению уровня «плохого» холестерина. Первый (традиционный) подход — это достижение (и поддержание) уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) до 2 ммоль/л, альтернативная стратегия. В случаях, когда достичь целевого уровня ЛНП не представляется возможным, ЛНП-холестерина не менее чем на 30-40%

от исходных значений. Позднее, в 2007 г., международные эксперты США и Европы пришли к единому мнению, что целевые уровни ХС ЛНП у больных очень высокого риска осложнений атеросклероза не должны превышать 1,8 (в США) и 2,0 ммоль/л (Европейские страны) [4].

Достаточно быстрая «эволюция» клинических рекомендаций за последнее десятилетие; выход в 2009 году радикальных Канадских рекомендаций [5] и мировые тенденции к снижению целевых уровней липидов; правило «чем меньше ХС ЛНП, тем лучше» неразрывно связаны с результатами контролируемых клинических исследований с применением правастатина, симвастатина и аторвастатина, проведенных за последние 15-20 лет [6-26].

Большое значение среди многочисленных исследований со статинами имеют плацебо-контролируемые и сравнительные исследования с оригинальным аторвастатином — Липримар®, Пфайзер, США. Настоящий литературный обзор посвящен обсуждению результатов и ключевых исследований с оригинальным аторвастатином, проведенных во всем мире с 1995 г. Авторы также предпримут попытку позиционирования этого статина для повседневной клинической практики в свете рекомендаций ВНОК в свете «Заключения Экспертного Совета ВНОК, Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА), Российского Общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по оптимизации терапии статинами в клинической практике» (9 ноября 2010 г., Москва) [27]. Особое внимание в этой статье будет уделено принципам и алгоритмам интенсивной («агрессивной») липидснижающей терапии, в формировании которых

Сведения об авторах:

Сусеков Андрей Владимирович — д.м.н., в.н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний РКНПК

Хохлова Надежда Владимировна — аспирант того же отдела

существенная роль принадлежит первым контролируемым исследованиям с оригинальным аторвастатином 80 мг/сут [7-10,12,16-19].

Гиполипидемическая эффективность аторвастатина, сравнительные исследования

Аторвастатин (Липримар®) — полностью синтетический статин третьей генерации — самый назначаемый статин в мире, наиболее изучен из всего класса ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы. Первая статья о хорошем эффекте на липиды аторвастатина 10-80 мг в сутки появилась в 1995 г. [22]. В начале прошлого десятилетия был опубликован ряд статей, посвященных результатам сравнительных и титрационных исследований ACCESS, ASSET, CHALLENGE, CURVES, NASDAC, Pediatric Study и др. [6,26,28-31].

К примеру, в рандомизированном исследовании CURVES [6] сравнивалась гиполипидемическая эффективность оригинального аторвастатина 10, 20, 40 и 80 мг/сут с эффективностью ловастатина (20,40,80 мг/сут), симвастатина (10,20,40 мг/сут), правастатина (10,20 и 40 мг/сут) и флувастатина (20 и 40 мг/сут) у 534 пациентов 18-80 лет с первичной гиперхолестеринемией. В CURVES за 8 нед наблюдения лечение аторвастатином было связано с большим снижением уровня ХС ЛНП в миллиграмм-эквивалентных дозах, чем лечение другими статинами. Лечение всеми статинами переносилось хорошо.

Изучению сравнительной эффективности аторвастатина с другими ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы (кроме розувастатина, не зарегистрированного на тот момент) были посвящены еще несколько исследований, включая ACCESS (достижение целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями NCEP ATP III) [17], ASSEST [18] (изучение эффективности и безопасности аторвастатина 10-80 мг/сут); CHALLENGE (сравнение гиполипидемической эффективности аторвастатина и симвастатина в дозах 10 и 20 и 80 и 80 мг/сут, соответственно) [19] и NASDAC (гиполипидемическая эффективность стартовых доз аторвастатина 10-80 мг без титрации в течении 8 нед) [32].

В исследование CHALLENGE вошли 1 732 пациента из 60 центров в возрасте 18-80 лет, которые были рандомизированы на прием аторвастатина и симвастатина в начальных (10 мг и 20 мг/сут, соответственно) и максимальных дозах — по 80 мг/сут. В исследовании изучалась динамика уровня ХС ЛНП через 6 нед лечения. У пациентов, принимавших оригинальный аторвастатин 10 мг/сут, значительно снизился уровень ХС ЛНП по сравнению с пациентами, принимавшими симвастатин 20 мг/сут (на 37,1% по сравнению с 35,4%, $p < 0,025$, соответственно). При приеме аторвастатина 80 мг/сут и симвастатина 80 мг/сут было отмечено до-

стоверное снижение уровня ХС ЛНП на 53,4% и 46,7%, соответственно. В этом исследовании лечение всеми статинами способствовало достоверному дозозависимому снижению уровня ТГ по сравнению с исходными значениями, $p < 0,001$ [7].

В другом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании NASDAC сравнивались эффективность и безопасность применения аторвастатина в стартовых дозах 10, 20, 40, 80 мг/сут, без титрации. В нем участвовали 919 больных с дислипидемией из 51 центра США. Больные были рандомизированы на 4 группы лечения оригинальным аторвастатином: 10мг, 20мг, 40мг, и 80 мг/сут. На 8-й неделе терапии снижение уровня ХС ЛНП в этих группах составило 35,7%, 42,2%, 48,6% и 52,2%, соответственно, $p < 0,01$. На всех дозах максимальное снижение уровня ХС ЛНП было отмечено к 4-й нед лечения, которое продолжилось до 8-й нед.

По-видимому, при оценке влияния статинов на показатели общего холестерина, ТГ и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) более корректно ссылаться не на отдельные исследования, а на результаты мета-анализов [33]. В частности, в работе M.R. Law et al (мета-анализ 164 рандомизированных исследований, 38 303 больных) указано, что средний процент снижения уровня ХС ЛНП от исходных значений при лечении аторвастатином 5 мг/сут составил 31%, 10 мг/сут — 37%, 20 мг/сут — 43%, 40 мг/сут — 49% и 80 мг/сут — 55%, розувастатина 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг — 38%, 43%, 48%, 53% и 58%, соответственно [33]. Таким образом, явных преимуществ в относительном снижении ХС-ЛНП между двумя синтетическими статинами (аторвастатин и розувастатин) получено не было.

Вместе с тем, специалисты в области гиполипидемической терапии при определении доза-эквивалентности статинов в большей степени ориентируются на показатель IC_{50} , который характеризует количество статина, необходимого для ингибирования 50% активности ГМГ-Ко-А редуктазы в клеточной культуре (табл. 1) [34,35].

Ретроспективный анализ исследования STELLAR

Таблица 1. Гиполипидемическая эффективность разных статинов в соответствии с коэффициентом IC_{50}

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины)	IC_{50} , нМ	Доза-эквивалентность в соответствии с IC_{50}
Правастатин	44	130 мг
Флувастатин	28	80 мг
Симвастатин	11	31 мг
Аторвастатин	8,2	23 мг
Розувастатин	3,5	10 мг

[24] продемонстрировал, что индивидуальный гиполипидемический ответ на стартовую дозу статина может сильно варьировать: при лечении 10 мг аторвастатина снижение уровня ХС ЛНП составило от 5% до почти 60% [36]. Это обстоятельство наряду с тенденциями в снижении целевых уровней липидов у больных с ИБС является одним из веских обоснований повышения доз статинов в клинической практике. Для аторвастатина такой новой стартовой дозой может быть 20 мг/сут. Известно, что в условиях повседневной клинической практики гиполипидемическая эффективность статинов несколько ниже, чем в специально организованных рандомизированных исследованиях. По результатам вторичного анализа базы данных VOYAGER (n=32 258), снижение уровня ХС ЛНП при лечении розувастатином 5-40 мг/сут было в диапазоне 39-55%, у больных, принимавших оригинальный аторвастатин 10-80 мг/сут, — 36-50% [37].

О влиянии терапии аторвастатином на другие параметры липидного спектра (ТГ и ХС-ЛВП) можно судить по результатам классических сравнительных исследований, прежде всего STELLAR и CURVES [6, 24]. В исследовании STELLAR в миллиграмм-эквивалентных дозах снижение уровня ТГ у больных, принимавших розувастатин 10-40 мг/сут и аторвастатин 10-80 мг/сут, было практически одинаковым (табл. 2). Ранее было показано, что влияние статинов на уровень ТГ зависит от их исходного уровня и не носит дозозависимого характера [38].

Основной гиполипидемический эффект статинов — снижение уровня «плохого» холестерина. Повышение уровня ХС ЛВП на фоне такого лечения — весьма желательный эффект статинов. По данным ретроспективного анализа регрессионных исследований с использованием внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ), снижение ХС ЛНП и повышение уровня ХС ЛВП повышает шансы на обратное развитие (регрессию) атеросклероза [39]. Влияние статинов на уровень ХС ЛВП носит, по-видимому, вторичный характер и может быть обусловлено либо относительным повышением «хорошего» ХС при снижении уровня ХС ЛНП, либо ингибированием белка, переносящего эфиры холестерина. В клинических исследованиях была продемонстрирована возможность оригинального аторвастатина в повышении уровня ХС ЛВП на 7-10% [40]. Впрочем, в ра-

нее упоминавшемся мета-анализе (164 исследований) [33] влияние всех статинов на повышение уровня ХС ЛВП в среднем составило 0,08 ммоль/л в абсолютном исчислении (около 8%), и этот эффект не зависел от дозы препарата.

В исследовании ACTFAST изучалось достижение целевых уровней ХС ЛНП на разных дозах оригинального аторвастатина 10-80 мг/сут у 2117 больных ИБС и высокого риска [41]. Было установлено, что у пациентов с исходно низким уровнем ХС ЛВП (<1,03 ммоль/л) отмечается достоверное повышение уровня этого класса липопротеинов на 7% (10 мг/сут), 7,2% (20 мг/сут), 8,7% (40 мг/сут) и на 8,1% (80 мг/сут), в то время как у лиц с нормальным или повышенным уровнем ХС ЛВП такого эффекта не наблюдается. В часто цитируемом сравнительном исследовании CURVES [6], где сравнивалось влияние статинов на липидный спектр, средние исходные показатели ХС ЛВП были существенно выше нормы (1,28-1,37 ммоль/л), соответственно, влияние монотерапии аторвастатином 10-80 мг/сут на этот показатель было весьма умеренным, в среднем около 5%. В мета-анализе, посвященном роли ХС ЛВП в снижении смертности, указано, что статины в среднем повышают уровень ХС ЛВП на 1,6% (62 исследования, 157 151 пациент) [42].

По данным литературы, уровень ХС ЛВП не совсем точно отражает состояние обратного транспорта ХС у человека и функционирование ЛВП, лучше использовать уровень антиатерогенного белка Апо-А-1 [40]. Кроме того, исследования с первыми ингибиторами белка, переносящего эфиры ХС (СЕТР), — торсетрапиба, показало, что повышение уровня ХС ЛВП может повлиять негативно [43]. В настоящее время идут клинические исследования с СЕТР-ингибиторами нового поколения — ацетрапибом и дальсетрапибом. Требуются дальнейшие исследования в этой области.

Клинические исследования аторвастатина в различных группах больных

Аторвастатин в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Эффективность аторвастатина в первичной профилактике была доказана в нескольких крупных рандомизированных исследованиях.

CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) — мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 2838 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и наличием не менее одного фактора риска ИБС (артериальная гипертензия (АГ), курение, альбуминурия, ретинопатия). При соответствии критериям включения па-

Таблица 2. Влияние терапии розувастатином и аторвастатином на уровни ТГ [24]

Доза	Розувастатин	Аторвастатин
10 мг	-20%	-20%
20 мг	-24%	-23%
40 мг	-26%	-27%
80 мг	-	-28%

циенты были рандомизированы в группы аторвастатина 10 мг/сут или плацебо. Необходимо отметить, что в исследование включались пациенты с исходно невысоким уровнем ХС ЛНП (4,14 ммоль/л и менее).

Исследование прекращено почти за 2 года до намеченного срока в связи с явным преимуществом оригинального аторвастатина.

У 75% пациентов на фоне приема аторвастатина удалось добиться снижения уровня ХС ЛНП более чем на 2,71 ммоль/л. В группе аторвастатина отмечалось снижение уровня ХС ЛНП на 40% в сравнении с группой плацебо, уровня триглицеридов на 21%, соответственно. Содержание ХС ЛВП почти не менялось и оставалось одинаковым в обеих группах.

Применение оригинального аторвастатина сопровождалось достоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки. В группе аторвастатина относительный риск инсультов был ниже на 48%, частота ОКС — на 36%, частота реваскуляризации — на 31%.

Таким образом, положительное влияние аторвастатина у пациентов с СД2 и факторами риска ИБС проявляется не только при повышенном уровне ХС ЛНП, но и при уровне ХС ЛНП, еще недавно считавшемся целевым.

ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm). В исследовании приняли участие 19 342 пациента в возрасте от 40 до 79 лет с гипертонической болезнью, а также еще несколькими факторами риска. Уровень холестерина при включении составлял 6,5 ммоль/л или менее. Пациенты были рандомизированы в группу аторвастатина 10 мг или группу плацебо. Исследование прекращено через 3,3 года (планируемая продолжительность 5 лет).

Выводы: через 1 год приема препарата уровень общего холестерина снизился на 1,3 ммоль/л, а через 3 года — еще на 1,1 ммоль/л. За время наблюдения частота наступления первичной конечной точки фатального/нефатального инфаркта миокарда снизилась на 36% ($p=0,0005$), число реваскуляризаций — на 21%, частота инсультов — на 27%, смерти от любой причины — на 13%. В обеих группах исследования не зафиксировано различий по частоте наступления серьезных побочных эффектов, а также значимого повышения уровня ферментов печени.

DALI (The Diabetes Atorvastatin Lipid) — двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование. Как известно, характерной особенностью липидного спектра пациентов с сахарным диабетом 2 типа является гипертриглицеридемия и снижение уровня ХС ЛВП. В этом небольшом исследовании проверялась гипотеза, что снижение уровня триглицеридов у больных с сахарным диабетом 2 типа может быть эффективным методом в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у

данной когорты пациентов. В исследование включены 217 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и уровнем триглицеридов от 1,5 до 6,0 ммоль/л. Пациенты рандомизированы в группы аторвастатина 80 мг/сут и 10 мг/сут.

Выводы: в обеих группах — аторвастатина 80 мг/сут и 10 мг/сут отмечалось значительное снижение уровня триглицеридов крови (на 35% и 25%, соответственно, $p<0,001$). В группе аторвастатина 80 мг/сут отмечалось увеличение уровня ХС ЛВП на 5%. Побочные эффекты приема препарата были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, назначение аторвастатина ведет к значимому снижению уровня триглицеридов крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Применение аторвастатина у пациентов с острым коронарным синдромом

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention) оценивался эффект назначения 80 мг аторвастатина за 12 ч перед эндоваскулярным вмешательством и 40 мг периоперационно, по сравнению с плацебо у 171 пациента с ОКС без подъема сегмента ST/нестабильной стенокардией. Конечной точкой являлось развитие инфаркта миокарда, смерть, необходимость в повторном эндоваскулярном вмешательстве в течение 30 дн после завершения исследования. Первичная конечная точка наступила в 5% и 17% в группе аторвастатина и плацебо, соответственно ($p=0,01$). В большей степени эта разница наблюдалась за счет уменьшения случаев развития инфаркта миокарда (5% против 15% в группах аторвастатина и плацебо, соответственно). Таким образом, назначение высоких доз оригинального аторвастатина перед ранним инвазивным вмешательством приводит к уменьшению риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 88% (ОШ 0,12; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05-0,50; $p=0,004$) и, следовательно, может улучшать клинический исход у пациентов с ОКС.

В рандомизированное двойное слепое исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) включали пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, $n=3086$). Пациенты были рандомизированы в группу аторвастатина 80 мг или плацебо в первые 24-96 ч после госпитализации. Первичными конечными точками являлись смерть, нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с проведением реанимационных мероприятий или возобновление эпизодов ишемии миокарда, требующей повторной госпитализации. При анализе результатов ис-

следования в группе atorvastatina отмечалось снижение частоты наступления первичной конечной точки на 16%. Таким образом, интенсивная терапия atorvastатином, начатая через 24–96 ч после госпитализации у пациентов с ОКС, уменьшала частоту повторных ишемических событий в течение последующих 16 нед, в основном за счет уменьшения случаев повторной госпитализации.

PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators). В исследование включены 4 162 пациента с ОКС, которые были рандомизированы в группы atorvastatina 80 мг/сут и правастатина 40 мг/сут в течение 10 дн после манифестации ОКС. При анализе проведенного исследования выявлено, что частота наступления первичной конечной точки (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий и инсульт) в группе atorvastatina была на 16% меньше, чем в группе правастатина. За время наблюдения в группе правастатина средний уровень ХС ЛНП составил 2,46 ммоль/л и 1,6 ммоль/л в группе atorvastatina ($p < 0,001$). Таким образом, оригинальный atorvastатин является более эффективным липидснижающим препаратом в уменьшении риска повторных ишемических событий у пациентов с ОКС.

Применение atorvastatina при хронической ИБС

Пациенты с хронической ишемической болезнью сердца, согласно международным и российским рекомендациям, должны обязательно получать статины в дозах, обеспечивающих достижение и поддержание уровня ХС-ЛНП не более 2 ммоль/л. В мировой научной литературе достаточно данных по хорошей гиполипидемической эффективности, переносимости и снижению СС осложнений при лечении оригинальным atorvastатином у данной категории пациентов [16,44]. Основной целью исследования ALLIANCE была оценка влияния достижения целевого уровня ХС-ЛНП $< 2,6$ ммоль/л (NCEP ATP III) при «агрессивной» липидснижающей терапии atorvastатином (титрация дозы atorvastatina от 10 мг до 80 мг) по сравнению со стандартным лечением 2 442 больных с документированной ИБС и гиперлипидемией, перенесших в предшествующие 3 мес острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию или операцию аорто-коронарного шунтирования или ближайшие 6 мес коронарную ангиопластику. Условием включения больных в исследование был уровень ХС ЛНП от 130 мг/дл (3,36 ммоль/л) до 250 мг/дл (6,46 ммоль/л) при отсутствии гиполипидемического лечения, и от 110 мг/дл (2,84 ммоль/л) до 200 мг/дл (5,17 ммоль/л) у уже получавших гиполипидемические препараты. Первичной конечной точкой исследования было время до первого сер-

дечно-сосудистого события. Среднее снижение уровня ХС-ЛНП на фоне терапии atorvastатином было 34,3%, при стандартном лечении — 23,3% ($p < 0,0001$). Преимущество «агрессивного» подхода, согласно результатам исследования ALLIANCE, выражалось в 17% снижении частоты кардиоваскулярных осложнений по сравнению с контрольной группой. Средняя доза atorvastatina в группе агрессивной липидснижающей терапии составила 40,5 мг/сут [43].

В другом открытом рандомизированном исследовании, GREACE, изучалась гиполипидемическая эффективность atorvastatina в возрастающих дозах (10–80 мг/сут, средняя доза atorvastatina составила 24 мг/сут) в сравнении с обычной терапией на повторные осложнения у больных с документированной ИБС [45]. В ходе 3-месячного наблюдения в исследовании GREACE уровень ХС ЛНП в группе активного лечения atorvastатином был 2,6 ммоль/л, в группе больных, получающих обычную терапию, — 4,4 ммоль/л. «Агрессивная» терапия оригинальным atorvastатином сопровождалась существенным улучшением прогноза — снижением общей смертности на 43%, смертности от ИБС — на 47%, случаев нестабильной стенокардии на 52% [16].

Результат самого крупного исследования TNT (Treating to New Target), в которое включены 10 001 пациентов с документированной стабильной ИБС с применением atorvastatina, было опубликовано в 2005 г. [21]. Больные с ИБС были рандомизированы в группы atorvastatina 80 мг и 10 мг. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, реанимационные мероприятия после остановки сердца, а также фатальный или нефатальный инсульт. В группе atorvastatina 80 мг риск основных сердечно-сосудистых событий (СС: смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, фатальный и нефатальный инсульт) был на 22% ниже чем в группе 10 мг (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89; $p < 0,001$), при этом между обеими группами не отмечалось значимой разницы в смертности по общим причинам.

В проспективном рандомизированном открытом сле-пом исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) проверялась гипотеза, что более интенсивное снижение ХС ЛНП на фоне длительной терапии будет способствовать улучшению прогноза у пациентов со стабильной ИБС и перенесенным инфарктом миокарда ($n = 8888$). Первичной конечной точкой являлись смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца. Пациенты были рандомизированы в группы atorvastatina 80 мг/сут и симvastatina 20 мг/сут. При анализе в группе atorvastatina частота наступления

смерти от сердечно-сосудистых причин и острого инфаркта миокарда была ниже на 11% (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,78-1,01; $p=0,07$) в сравнении с группой симва-статина.

В группе аторвастатина выявлено достоверное снижение количества нефатальных инфарктов миокарда и вторичных комбинированных конечных точек (любые сердечно-сосудистые события).

Таким образом, результаты исследований ALLIANCE, GREACE, TNT, IDEAL доказывают эффективность Липримара при лечении больных со стабильной ИБС, что также подтверждает опыт многолетнего клинического применения.

Сравнение эффективности аторвастатина 80 мг/сут с результатами операцией реваскуляризации коронарных артерий

В исследовании AVERT (Atorvastatin versus Revascularization Treatment study) проведено сравнение между интенсивной терапией аторвастатином 80 мг/сут и ангиопластикой коронарных артерий в сочетании с рутинной клинической практикой ($n=341$). У пациентов в группе аторвастатина частота повторных ишемических событий составила 13%, в то время как в группе ангиопластики – 21%. В группе аторвастатина достижение целевых значений ХС ЛНП отмечалось в 46% случаев, в то время как в группе ангиопластики – только в 18% случаев. Пациенты, получавшие аторвастатин, имели более продолжительное время до наступления первого ишемического события. Из результатов исследования следует, что интенсивная терапия аторвастатином 80 мг/сут не менее эффективна в профилактике ишемических событий, чем ангиопластика коронарных артерий в сочетании с рутинной клинической практикой. Однако необходимо учитывать, что исходно пациенты из исследования AVERT имели бессимптомную стенокардию I и II класса по Канадской классификации и по результатам тредмил-теста могли завершить нагрузку в течение 4 мин без признаков ишемии по ЭКГ. Таким образом, результаты исследования AVERT, скорее, не сравнивают два метода лечения стенокардии (как позднее было показано в исследовании COURAGE), а демонстрируют возможности агрессивной липидснижающей терапии аторвастатином 80 мг/сут при начальных проявлениях ИБС.

Аторвастатин в терапии инсульта/транзиторной ишемической атаки

В исследовании SPARCL принимал участие 4731 пациент с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в течение 6 мес до начала исследования и без документированной ИБС. Пациенты были рандомизированы в группы аторвастатина 80 мг/сут или плацебо. Первичной конечной точкой являлся фатальный

или нефатальный инсульт. По результатам исследования, абсолютное уменьшение 5-летнего риска сердечно-сосудистых событий составило 3,5%. Отмечалось снижение частоты ишемических инсультов (11,2% и 13,1% в группе аторвастатина и плацебо, соответственно), а также небольшое увеличение частоты геморрагических инсультов (55 и 33 случая в группе аторвастатина и плацебо, соответственно). Таким образом, применение высоких доз аторвастатина значительно уменьшает частоту развития повторных ишемических инсультов и сердечно-сосудистых событий у пациентов после перенесенного инсульта или ТИА.

Таким образом, выгодные преимущества аторвастатина (Липримар®) – «критическая масса» результатов исследований, проведенных в специальных популяциях – АГ, СД2, ОКС, семейная гиперлипидемия (ГЛП) и т.д. Ретроспективные анализы этих исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость этого аторвастатина у больных с пограничными гиперферментами (вторичный анализ исследования GREACE), а также в подгруппе больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) из исследования TNT [21].

Безопасность терапии аторвастатином

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы – наиболее хорошо изученный класс препаратов, и дискуссии по безопасности этого класса уже давно закрыты. Вместе с тем, по данным различных наблюдательных исследований и анкетирования, многие российские врачи не назначают статины именно по соображениям безопасности. Аторвастатин – наиболее хорошо изученный статин, о чем свидетельствуют результаты многочисленных рандомизированных исследований, ретроспективные анализы баз данных пациентов и мета-анализы [6-42]. С. Newman et al. в 2006 году опубликовали результаты по безопасности лечения аторвастатином 10-80 мг/сут, по данным 49 клинических исследований у 14 236 пациентов [46]. В этом мета-анализе 30% пациентов получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут более 1 года, и более 34% – в дозе 10 мг/сут. Частота побочных эффектов была сопоставимой в подгруппах больных, получавших аторвастатин 10 и 80 мг/сут (табл. 3). Частота отмены аторвастатина из-за побочных эффектов, связанных с лечением, была редка и для группы больных, получавших 10 мг/сут, составила 2,4%, для 80 мг/сут – 1,8%, в группе плацебо частота прекращения лечения по той же причине составила – 1,2%. Частота серьезных, нефатальных побочных эффектов для этих групп составила, соответственно, 6,2%, 8% и 5,6%, статистической разницы между группами отмечено не было. В табл. 3 представлена частота побочных эффектов в группах больных, получавших плацебо, и аторвастатин в дозах 10 и 80 мг в сутки, соответственно.

Таблица 3. Частота побочных эффектов, связанных с терапией atorvastatinом 10 и 80 мг/сут. Адаптировано с изменениями [47]

	Плацебо (n=2180)	Аторвастатин 10 мг/сут (n=7285)	Аторвастатин 80 мг/сут (n=4798)
Желудочно-кишечный тракт	87 (4,0%)	367 (5,1%)	298 (6,2%)
Повышение АСТ или АЛТ >3 норм	3 (0,17%)	8 (0,11%)	26 (0,6%)
Нервная система	34 (1,6%)	144 (2,0%)	72 (1,5%)
Кожа	17 (0,8%)	101 (1,4%)	39 (0,8%)
Скелетно-мышечная система	26 (1,2%)	170 (2,3%)	129 (2,7%)
Миалгия	27 (1,24%)	207 (2,85%)	128 (2,67%)
Повышение КФК >10 норм		0	2 (0,06%)

Как представлено в табл. 3, самыми частыми не-серьезными побочными эффектами при лечении 10 и 80 мг аторвастатина были проблемы со стороны желудочно-кишечной системы, причем одинаково редко на дозе 10 и 80 мг/сут. Миалгии наблюдались крайне редко во всех трех группах; повышение активности КФК более 10 ВПН было лишь у двух пациентов (0,06%) на дозе аторвастатина 80 мг/сут. Безопасность лечения аторвастатином в суточной дозе 80 мг была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях с «твердыми» конечными точками MIRACL, PROVE-TIMI 22, IDEAL, TNT и т.д.) [8, 17, 19, 21]. В этих исследованиях участвовали более 17000 пациентов, период активного лечения варьировал от 16 нед до 4,8 лет. Наиболее часто встречавшийся побочный эффект терапии статинами, миопатия, варьировал от 0% в MIRACL и AVERT до 4,8% в исследовании TNT (табл. 4).

Максимальная доза аторвастатина, которая применялась у больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, составила 160 мг (13 пациентов, титрация 40-80-160 мг в сутки), продолжительность лечения - 4 нед. Средние значения активности ферментов печени и КФК у этих пациентов на фоне лечения (исходно-4 нед) аторвастатином 160 мг/сут составили: 18,4-31,5 Е/л (АЛТ); 20,7-33,1 Е/л (АСТ), 25,4 Е/л и 116,6 Е/л, соответственно.

Аторвастатин преимущественно метаболизируется в печени через систему цитохромов P450 3A4 и экскретируется с желчью. Только 2% аторвастатина и его метаболитов экскретируется с почками, поэтому нет необходимости корректировать дозу препарата у пациентов с хронической почечной недостаточностью, включая тех, у кого скорость клубочковой фильтрации не превышает 30 мл/мин/1,75 м². Безопасность и хорошая переносимость лечения оригинальным аторвастатином были продемонстрированы в исследованиях, в которых участвовали пациенты с прогрессирующей диабетической ретинопатией (PLANET I) и прогрессирующей ХПН недиабетической этиологии (PLANET II). В исследовании PLANET I к 52-й нед тера-

пии в группе больных на терапии аторвастатином было отмечено достоверное снижение степени экскреции альбумина на 17,7%, при лечении розувастатином 20/40 мг/сут — на 16%. В группе сравнения (розувастатин 10 мг) снижения экскреции альбумина отмечено не было. Кроме того, при лечении розувастатином 10 мг/сут снижение скорости клубочковой фильтрации составило 3,7 мл/мин, на дозе 20/40 мг/сут — 7,2 мл/мин (p<0,01). В исследовании PLANET II к 52-й нед наблюдения у пациентов с умеренной ГЛП и умеренной протеинурией при лечении высокими дозами розувастатина 20/40 мг/сут скорость клубочковой фильтрации снижалась (-3,3 мл/мин) больше, чем при лечении высокими дозами аторвастатина 40/80 мг/сут. С учетом особенностей фармакокинетики и результатов опубликованных исследований у больных с умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации не более 30 мл/мин/1,75 м², аторвастатин 20-80 мг/сут имеет определенные преимущества по сравнению с другими статинами, особенно с розувастатином 40 мг/сут.

Таким образом, к настоящему времени накоплен большой клинический опыт применения и достаточно научных данных, подтверждающих хорошую переносимость и безопасность приема оригинального аторвастатина по всему диапазону доз от 10- и 80 мг/сут. В повседневной клинической практике в основном используются дозы 10, 20 и 40 мг/сут. Частота отмены аторвастатина из-за побочных эффектов при применении указанных доз не превышает 2%; серьезных побочных эффектов, связанных с лечением — 0,5%, а повышение активности АЛТ/ АСТ >3 норм и КФК >10 норм встречается не чаще 0,6% и 0,06%, соответственно. С учетом того, что в мировой клинической практике доказан хороший профиль переносимости и безопасности высоких доз оригинального аторвастатина (80-160 мг/сут), врачи в повседневной клинической практике должны более широко и решительно назначать Липримар® в дозах 20 и 40 мг/сут.

Таблица 4. Клинические исследования аторвастатина 80 мг/сут: эффективность и частота мышечных осложнений

Исследование	Группы больных	Первичная КТ*	Осложнения в группах аторвастатина 80 мг/сут	
				Частота, %
MIRACL [25] N=3086; 16 нед	Больные ОКС	- 16% (p=0,048)	Миопатии Рабдомиолиз	0 0
AVERT [23] N=341; 18 мес	Стабильная ИБС	- 36% (p=0,048)	Миопатии Рабдомиолиз	0 0
ASAP [11] N=325; 2 г	Семейная ГЛП	- 4% (p=0,0017)	Миопатии Рабдомиолиз	10 0
REVERSAL [31] N=654; 18 мес	Стабильная ИБС	- 0,4% (p=0,02)	Миопатии Рабдомиолиз	2,8 0
PROVE-IT [48] N=4162; 36 мес	Больные ОКС	- 16% (p=0,005)	Миопатии Рабдомиолиз	3,3 0
TNT [21] N=10001; 4,9 лет	Стабильная ИБС	- 22% (p<0,001)	Миопатии Рабдомиолиз	4,8 0,04
IDEAL [17] N=8888; 4,8 лет	Больные после ИМ	- 11% (p=0,07)	Миопатия Рабдомиолиз Миопатия с $\uparrow$ КФК > 10 норм	симвастатин/аторвастатин 0,25/0,14 0,07/0,05 0/0

*— **MIRACLE**=комбинированная конечная точка (КТ): смерть+нефатальный ИМ+сердечно-сосудистая реанимация+повторная миокардиальная ишемия, требующая госпитализации). **AVERT**= комбинированная КТ, частота ишемических событий. **ASAP**=изменения толщины комплекса интима-медия. **REVERSAL**= процент изменения объема коронарной бляшки, определяемой методом внутрикоронарного ультразвука. **PROVE-IT**=комбинированная КТ (смерть от любой причины+инфаркт миокарда+нестабильная стенокардия+реваскуляризации миокарда+инсульт). **TNT**=Первое большое сердечно-сосудистое событие (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, сердечно-сосудистая реанимация, фатальный или нефатальный инсульт). **IDEAL** = первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца)

Доказательная база Липримара® и ее роль в формировании и эволюции международных рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза

Как хорошо известно, впервые возможность достоверного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности на терапии статинами была продемонстрирована в исследовании 4S в 1994 г. [9]. С тех пор было запланировано и проведено большое количество клинических исследований статинов с «твердыми» конечными точками. За последние пятнадцать лет результаты этих исследований существенно повлияли на формирование и «эволюцию» международных рекомендаций по ведению больных с дислипидемиями и атеросклерозом [1]. В конце семидесятых годов прошлого столетия результаты исследований Framingham Study, MRFIT, LRC-CPPT, Coronary Drug Project, Helsinki Heart Study, CLAS способствовали выходу первой американской Образовательной Программы по Холестерину (NCEP ATP I), которая рекомендовала контроль уровня ХС ЛНП как основную цель терапии. Результаты ангиографических регрессионных исследований первых статинов и их комбинации с ионно-обменными смолами, а также результаты первых по этим исследованиям мета-анализов I. Holme привели к выходу второго пересмотра NCEP ATP II [49]. И, наконец, результаты классических исследований 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID,

AFCAPS/TEXCAPS и других проектов легли в основу рекомендаций NCEP ATP III [1], которыми успешно пользуются врачи многих стран. Параллельно или несколько позднее публиковались Европейские рекомендации по профилактике и лечению больных с атеросклерозом 1994 г., 1998 г., 2003 и 2007 гг. [50]. В 2007 г. европейские и американские эксперты пришли к единому мнению, что уровень холестерина низкой плотности (ХС ЛНП) у больных ИБС и пациентов очень высокого риска (ИБС и более 2 больших факторов риска атеросклероза) не должен превышать 2,0 ммоль/л.

Многоцентровые рандомизированные клинические исследования с аторвастатином 10 и 80 мг/сут сыграли особую роль в формировании и развитии международных рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза. С конца 90-х гг. во всем мире была запланирована и осуществлена международная программа клинических исследований по повышению суточных доз статинов в клинической практике. К этому времени появились первые публикации по эффективности и безопасности лечения аторвастатином и симвастатином в дозах 80-160 мг/сут. Из наиболее цитируемых исследований с использованием 80 мг аторвастатина в первую очередь следует отметить MIRACL и PROVE-IT TIMI 22 (у больных с ОКС) [8, 19], исследование SPARCL [18] (больные после инсульта/ТИА без ИБС), а также исследование AVERT (аторвастатин 80 мг/сут как альтернатива ангиопластике) [10]. В боль-

шинстве исследований с аторвастатином 80 мг/сут был достигнут уровень ХС ЛНП в диапазоне 1,88 ммоль/л (SPARCL) — 2,08 ммоль/л (IDEAL). По сравнению со стандартным лечением, дополнительное снижение СС осложнений в исследованиях с аторвастатином 80 мг/сут составило 11-22%, подтверждая известное правило «Чем меньше уровень холестерина у больных с ИБС, тем лучше».

В начале ноября 2010 г. в Москве состоялся Совет Экспертов ВНОК, НОА, РосОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике. Основные положения работы Экспертного Совета изложены в «Заключении Экспертов» [27]. Ведущие российские эксперты были единодушны во мнении, что для больных высокого и очень высокого риска (ИБС, ОКС, перенесенный ИМ, ишемический инсульт, ТИА, семейной ГЛП и др.) адекватная доза аторвастатина должна быть не менее 80 мг/сут на неопределенно долгое время с целью снижения общей и сердечно-сосудистой смертности. Целевые значения ХС — ниже 2,0 ммоль/л. Больным с неосложненной стабильной формой ИБС была рекомендована доза аторвастатина 40 мг/сут на максимально длительный срок. В первичной профилактике лицам без ИБС, но с высоким СС риском и пациентам с ИБС и низким уровнем ХС ЛНП (<2,0 ммоль/л) была рекомендована стартовая доза аторвастатина 20 мг/сут. Отдельно эксперты выделили пул пациентов, которым показана операция по реваскуляризации миокарда. При подготовке к операциям следует рассмотреть возможность назначения аторвастатина до вмешательства — в дозе 80 мг за 12 ч и в дозе 40 мг за 2 ч с целью улучшения исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений. Также отмечено, что всем пациентам высокого риска при подготовке к операциям, в т.ч. вне сердечно-сосудистой системы, следует назначить от 20 до 80 мг/сут периперационно (не менее чем за мес до вмешательства) с целью снижения заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периоде. В ходе дискуссии эксперты также пришли к выводу, что, несмотря на то, что доказательная база аторвастатина 10-80 мг способствовала снижению целевых уровней липидов и формированию современных рекомендаций, необходимо повышение суточных доз аторвастатина в повседневной практике.

Заключение

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины), со слов знаменитого американского кардиолога Е. Braunwald, входят в десятку самых значительных открытий в современной кардиологии. Статины сегодня являются «золотым» стандартом в первичной и вторичной профи-

лактике атеросклероза. Сегодня препаратами этого класса лечатся более 25 миллионов человек во всем мире. Статины — самый исследованный класс сердечно-сосудистых средств: доказательная база по гиполипидемической эффективности, хорошей переносимости, снижению сердечно-сосудистой и общей смертности была получена в течение последних 30 лет у более чем 100 000 пациентов. По снижению сердечно-сосудистого риска и осложнений атеросклероза этот класс препаратов имеет самую высокую степень доказательности (Класс I, уровень A). Основная доказательная база на статинах была получена в плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях с «твердыми» конечными точками с симвастатином, правастатином и аторвастатином (см. выше).

Аторвастатин (Липримар®) — современный синтетический ингибитор ГМГ-Ко-А редуктазы, самый значимый статин в мире, хорошо изучен в клинических исследованиях в самых различных популяциях больных (первичная и вторичная профилактика, лица высокого СС риска с СД2Т, АГ, после перенесенного инсульта/ТИА, со стабильной ИБС и т.д.). Особое значение для повседневной практики имеют результаты по снижению осложнений и смертности, полученные в исследованиях MIRACL, PROVE-IT-TIMI 22 у больных с острым коронарным синдромом. Программа повышения доз в клинической практике, исследования с аторвастатином 80 мг/сут явились катализатором для широкого распространения концепции «агрессивного» снижения липидов и гипотезы «Чем меньше уровни ХС-ЛНП, тем лучше». В результате этих исследований были получены обоснования современных целевых уровней ХС ЛНП для различных популяций пациентов. С учетом того, что новых целевых уровней ХС ЛНП достигают только 25-30% больных с ИБС, назрела объективная необходимость повышения стартовых доз статинов, более широкого использования синтетических ингибиторов ГМГ-КО-А редуктазы (аторвастатин, розувастатин) и комбинированной гиполипидемической терапии.

В 2011 г. планируется выход новых Европейских и американских рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза. Не исключено, что в них жесткие целевые уровни (ХС ЛНП <2 ммоль/л) будут рекомендованы уже для всех больных с документированной ИБС. Внедрение принципов доказательной медицины, сокращение барьеров между современными рекомендациями и повседневной клинической практикой в начале нового десятилетия — это не только насущная необходимость, но, пожалуй, единственная возможность снизить высокую сердечно-сосудистую смертность в нашей стране.

Литература

- 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) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;6 (6) Prilozhenie 3: 1-35. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (6) Приложение 3: 1-35).
- Grundt S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720-32
- Fourth Joint Task Force of the European Society of cardiology and Other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1-113.
- Genest J., McPherson R., Frohlich J. et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25(10):567-79.
- Jones P, Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D., for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiology* 1998;81(5):582-587.
- Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9
- McCormick L.S., Black D.M., Waters D. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT). *Am J Cardiol* 1997;80:1130-3.
- Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81
- Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B. et al. Different Time Course for Prevention of Coronary and Stroke Events by Atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005; 96: 39F-44F
- Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96
- The Effect of Aggressive Versus Standard Lipid Lowering by Atorvastatin on Diabetic Dyslipidemia The DALI Study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2001; 24:1335-1341,
- Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110:1061-1068.
- Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A. et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart- disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(5): 627-637
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445
- Amarengo P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 3: 291(9):1071-80.
- LaRosa J.C., Grundt S.M., Waters D.D. et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
- Nawrocki J.W., Weiss S.R., Davidson M.H. et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995; 15:678-682.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294(19):2437-2445
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.; 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(2):152-60
- Nawrocki J.W., Weiss S.R., Davidson M.H. et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995; 15:678-682.
- Andrews T.C., Ballantyne C.V., Hsia J.A. et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med*; 111(3);185-91.
- Conclusion Expert Society of Cardiology of the Russian Federation, Russian National Society of Atherosclerosis, Russian Society cardiosomatic rehabilitation and secondary prevention to optimize statin therapy in clinical practice. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7 (1) :107-109 Russian (Заключение экспертов ВНОК, НОА, РОСОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике. РФК 2011; 7(1):107-109)
- Karalis D.G., Ross A.M., Vacari R.M. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;89(6): 667-71.
- Jones P.H., McKenney J.M., Karalis D.G. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Evide Based Cardiovasc Med* 2005; 9(2):98-101.
- Schrott H., Fereshetian A.G., Knopp R.H. et al. A Multicenter, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998; 3(2):119-124.
- Michael J., Haller I., Jennifer M. et al. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): A Pilot Study to Determine the Effect of Atorvastatin on Arterial Stiffness and Endothelial Function in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2009; 22: 65-68
- Pfizer Inc. Data on file. New York, NY; 2002.
- Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-372.
- McTaggart F., Buckert L., Davidson R. et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiology* 2001; 87 (Suppl): 288-328
- Holdgate G.A., Ward W.H., McTaggart F. Molecular mechanism for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin. *Biochem Soc Trans* 2003; 31(Pt 3):528-31.
- Pedro-Botet J., Schaefer E.J., Bakker-Arkema R.G. et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001;158(1):183-93.
- Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K. et al. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51(6):1546-53
- Stein E.A. Adult treatment panel III and the management of dyslipidemia risk factors. *Postgrad Med* 2002;112(4 Suppl):12-7.
- Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297(5):499-508
- Insull W., Kafonek S., Goldner D., Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. *Am J Cardiol* 2001;87:554-559
- Martineau P., Gaw A., de Teresa E. et al. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: the achieve cholesterol targets fast with atorvastatin stratified titration (ACTFAST) study. *Atherosclerosis*. 2007 Mar;191(1):135-46.
- Briel M., Ferreira-Gonzalez I., You J.J. et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338: b92.
- Forrest M.J., Bloomfield D., Briscoe R.J. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *British Journal of Pharmacology* 2008; 154: 1465-1473
- Mullins C.D., Rattinger G.B., Kuznik A., Koren M.J. Cost-Effectiveness of Intensive Atorvastatin Treatment in High-Risk Patients Compared with Usual Care in a Postgeneric Statin Market: Economic Analysis of the Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) Study. *Clin Ther* 2008;30: 2204-2216
- Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-228
- Newman C., Tsai J., Szarek M. et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients. *Am J Cardiology* 2006; 97:61-67.
- Rozhkova T.A., Susekov A.V., Solov'eva E. et al. Efficacy and tolerability of statins in patients with primary hyperlipidemias. *Kardiologiya* 2005;45(9):32-4. Russian (Рожкова Т.А., Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике. Кардиология 2005;45(9):32-34).
- Waters D. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J cardiology* 2005;96 [suppl] 69F-75F.
- Kanamitsu M., Ebisuzaki W., Woolen J. et al. NCEP-DEO AMIP-II Reanalysis (R-2). *Bull of the Atmos Met Soc* 2002; 83: 1631-1643.
- Di Pasquale G. Presentation: European practice guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice. *G Ital Cardiol (Rome)* 2008;9(1):9-10.

Поступила 28.02.2011

Принята в печать 07.04.2011