

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.В. Шалаев¹, З.М. Сафиуллина¹, Л.В. Кремнева^{2*}, О.В. Абатурова¹

¹ Тюменская медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

² Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН.
625000, Тюмень, 4-ый км Червишевского тракта, д. 7.

Сравнительная эффективность статинов в профилактике и лечении ишемической болезни сердца

С.В. Шалаев¹, З.М. Сафиуллина¹, Л.В. Кремнева^{2*}, О.В. Абатурова¹

¹ Тюменская медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54.

² Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН. 625000, Тюмень, 4-ый км Червишевского тракта, д. 7.

В исследованиях последних лет с использованием atorvastatina и rosuvastatina была продемонстрирована возможность не только стабилизации, но и обратного развития атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Доказано преимущество агрессивной липидснижающей терапии в сравнении со стандартной терапией как у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), так и с обострениями ИБС. В реализации протективных свойств статинов чрезвычайно важны и их плеiotропные эффекты, в частности влияние на функцию эндотелия, способность снижать содержание С-реактивного белка в крови. В исследованиях АТЛАНТИКА, ФАРВАТЕР было доказано, что уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и снижение скорости прогрессирования атеросклероза у больных ИБС достоверно связано с более выраженным снижением уровней как атерогенных липидов, так и С-реактивного белка.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, статины, atorvastatin, С-реактивный белок

РФК 2010;6(6):865-869

Comparative efficacy of the statins in preventing and treating of the coronary heart disease

S.V. Shalaev¹, Z.M. Safiullina¹, L.V. Kremneva^{2*}, O.V. Abaturova¹

¹ Tyumen Medical Academy. ul. Odesskaya 54, Tyumen, 625023 Russia. ² Tyumen Department of South Ural Research Center. 4th km Chervishevskogo tracta 7, Tyumen, 625000 Russia

The possibility to stabilize and reverse the atherosclerotic plaques in coronary arteries due to therapy with atorvastatin and rosuvastatin was demonstrated in recent studies. The advantage of aggressive lipid-lowering therapy compared with standard therapy is proven in patients with both stable and acute forms of ischemic heart disease (IHD). Pleiotropic effects, in particular, effect on endothelial function, ability to reduce the blood level of C-reactive protein are important in the statins mode of action. Risk reduction of cardiovascular complications and slow down of atherosclerosis progression in patients with IHD was significantly associated with decrease in levels of both atherogenic lipids and C-reactive protein.

Key words: ischemic heart disease, statins, atorvastatin, C-reactive protein.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):865-869

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Shalaev@tokb.ru

Введение

Болезни, связанные с атеросклерозом, занимают основные позиции в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах. Дислипидемия – одна из основных причин развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Эпидемиологические исследования свидетельствуют о прямой зависимости между уровнем общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП) и смертностью вследствие ИБС.

Статины – наиболее распространенный класс препаратов для лечения гиперхолестеринемии. Статины являются ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, который определяет скорость синтеза ХС в клетке, превращая 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в ме-

валоновую кислоту. В результате угнетения ГМГ-КоА-редуктазы снижается внутриклеточное содержание ХС и увеличивается экспрессия рецепторов к ХСЛНП, содержание ХСЛНП в крови соответственно снижается.

Доказательная база эффективности статинов

В рандомизированных исследованиях убедительно доказана не только высокая гиполипидемическая активность статинов, но и эффективное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике ИБС (табл. 1). По результатам мета-анализа 14 рандомизированных исследований статинов [1] с включением данных о 90056 пациентах, снижение общего ХС и ХСЛНП до целевых уровней сопровождается достоверным уменьшением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В российских рекомендациях определены целевые уровни ХСЛНП, равные 100 мг/дл (2,5 ммоль/л) для всех больных ИБС и 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) – для больных высокого риска [2]. Разделение пациентов по категории риска необходимо для определения тактики липид-кор-

Сведения об авторах:

Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС Тюменской медицинской академии

Сафиуллина Земфира Мидхатовна – д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской медицинской академии

Кремнева Людмила Викторовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Тюменского отдела Южно-Уральского научного центра РАМН

Абатурова Ольга Викторовна – д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской медицинской академии

Таблица 1. Снижение смертности в основных исследованиях статинов

Исследование	Препарат	Общая смертность	Смертность от ИБС	Все случаи инсультов
4S	Симвастатин	-30%	-42%	-38%
LIPID	Правастатин	-23%	-24%	-20%
CARE	Правастатин	-9%	-20%	-31%
HPS	Симвастатин	-12%	-17%	-27%
GREACE	Аторвастатин	-43%	-47%	-47%

Таблица 2. Показания к началу лекарственной терапии и целевые уровни ХСЛНП

Уровни риска	Применение лекарств	Целевой ХСЛНП
Низкий	>4,0 (155)	≤3,0 (115)
Умеренный	>3,5 (135)	≤3,0 (115)
Высокий	>3,0 (115)	<2,5 (100)*
Очень высокий	<2,5 (100)	<2,0 (80)**

Данные представлены в ммоль/л (мг/дл). * - возможно ≤1,8 (70 мг/дл),
 ** - оптимально 1,8 ммоль/л (70 мг/дл)

регулирующей терапии и целевых значений липидов и липопротеинов. Уровни ХСЛНП, при которых нужно начинать медикаментозную терапию, и целевые уровни ХСЛНП, которых рекомендуется достичь при лечении, представлены в таблице 2.

В исследованиях последних лет с использованием аторвастатина и розувастатина была продемонстрирована возможность не только стабилизации, но и обратного развития атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (REVERSAL, ASTEROID, ESTABLISH) [3-5]. Современные исследования статинов доказали их эффективность и безопасность у больных артериальной гипертензией (ASCOT), сахарным диабетом 2 типа (CARDS), острым коронарным синдромом (MIRACL, PROVE IT) [6-9].

Показана польза раннего применения статинов у больных острым коронарным синдромом. Назначение статинов в первые 24 часа развития острого коронарного синдрома сопровождается снижением госпитальной летальности на 15%, отдаленной (через 18 месяцев) — на

50% [10]. В исследовании MIRACL раннее (в первые 96 часов) назначение статинов больным острым коронарным синдромом приводило к снижению риска основных сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу прогрессирования стенокардии) на 16% ($p=0.048$) [8].

Исследования PROVE IT, TNT, IDEAL показали преимущества агрессивной липидснижающей терапии в сравнении со стандартной терапией как у больных с обострениями ИБС, так и у больных стабильной ИБС [8, 11, 12]. Это явилось основанием для достижения более низких целевых уровней ХСЛНП среди пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Различия в уровнях ХСЛНП — 77 мг/дл (2,0 ммоль/л) и 101 мг/дл (2,6 ммоль/л) — между двумя группами больных в исследовании TNT обеспечивалось использованием двух доз аторвастатина — 80 и 10 мг/день, что отразилось в абсолютном снижении частоты основных сердечно-сосудистых событий на 2,2% и относительном уменьшении риска на 22% (относительный риск — 0,78; 95%-й доверительный интервал — 0,69 — 0,89; $p<0.001$) [11].

В исследовании IDEAL у больных, перенесших инфаркт миокарда, интенсивное снижение ХСЛНП на фоне терапии аторвастатином 80 мг/день в сравнении с терапией симвастатином 20 мг/день не только не привело к достоверному уменьшению первичных исходов, к которым относили основные коронарные события, но и уменьшило риск других составляющих вторичных конечных точек и случаев повторного нефатального инфаркта миокарда [12].

Фармакокинетика статинов

В клинической практике в настоящее время используют следующие статины — ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин. Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим характеристикам (табл. 3). Ловастатин, симвастатин и правастатин получены путём естественной ферментации грибов; флувастатин, аторвастатин и розувастатин являются синтетическими препаратами. Правастатин, флувастатин, аторваста-

Таблица 3. Фармакологическая характеристика статинов

Препарат	Растворимость	$T_{1/2}$, часы	Наличие активных метаболитов	Метаболизм
Ловастатин	жирорастворимый	2-3	+	Цитохром P450 3A4
Правастатин	водорастворимый	1,5-2	-	Сульфатирование
Флувастатин	жирорастворимый	1	-	Цитохром P450 2C9
Симвастатин	жирорастворимый	2	+	Цитохром P450 3A4
Аторвастатин	жирорастворимый	14	+	Цитохром P450 3A4
Розувастатин	водорастворимый	20	+	Цитохром P450 2C9, Цитохром P450 2C19

Таблица 4. Сравнительная эффективность статинов в снижении ХСЛНП

Розувастатин (мг/день)	Аторвастатин (мг/день)	Симвастатин (мг/день)	Ловастатин (мг/день)	Правастатин (мг/день)	Флувастатин (мг/день)	Среднее снижение ХСЛНП от исходного, Δ%
-	-	10	20	20	40	-27
-	10	20	40	40	80	-34
5	20	40	80	-	-	-41
10	40	80	-	-	-	-48
20	80	-	-	-	-	-52
40	-	-	-	-	-	-55

тин и розувастатин поступают в организм в активной форме, а лактоновое кольцо ловастатина и симвастатина гидролизуется после поступления в организм, поэтому эти статины являются пролекарствами. Большинство статинов метаболизируются в печени при участии изоферментов 3А4 и 2С9 системы цитохрома Р450. Через систему цитохрома Р450 3А4 также осуществляется метаболизм следующих препаратов: циклоспорина, эритромицина, фелодипина, лидокаина, мибефрадила, мидазолама, нифедипина, хинидина, тербинафина, триазолама, верапамила, варфарина, а также ряда других лекарственных средств. Цитохром Р450 2С9 участвует в метаболизме следующих препаратов: ателолола, диклофенака, гексобарбитала, N-десметилдиазепама, толбутамида, варфарина. Конкурентное связывание фермента приводит к повышению концентрации статинов в плазме крови и, соответственно, к увеличению их потенциальных побочных эффектов.

Период полувыведения для большинства статинов составляет 2-3 часа, аторвастатин и розувастатин от-

личаются более длительным периодом полувыведения (более 12 часов), что, несомненно, отражается и на их более выраженной способности снижать уровень атерогенных фракций ХС (табл. 4).

В некоторых исследованиях продемонстрированы преимущества аторвастатина перед другими представителями этого класса препаратов как в отношении влияния на замедление процессов атеросклероза, так и на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Предполагают, что указанные преимущества аторвастатина связаны не только с гиполипидемическим действием, но и с плеiotропными эффектами [13,14].

Плеiotропные эффекты статинов

В реализации протективных свойств статинов чрезвычайно важны их плеiotропные эффекты, в частности положительное влияние на функцию эндотелия, способность снижать содержание С-реактивного белка в крови, противовоспалительное действие. Статины тормозят индуцированную γ -интерфероном активацию Т-лимфоцитов, снижают адгезивные свойства моно-

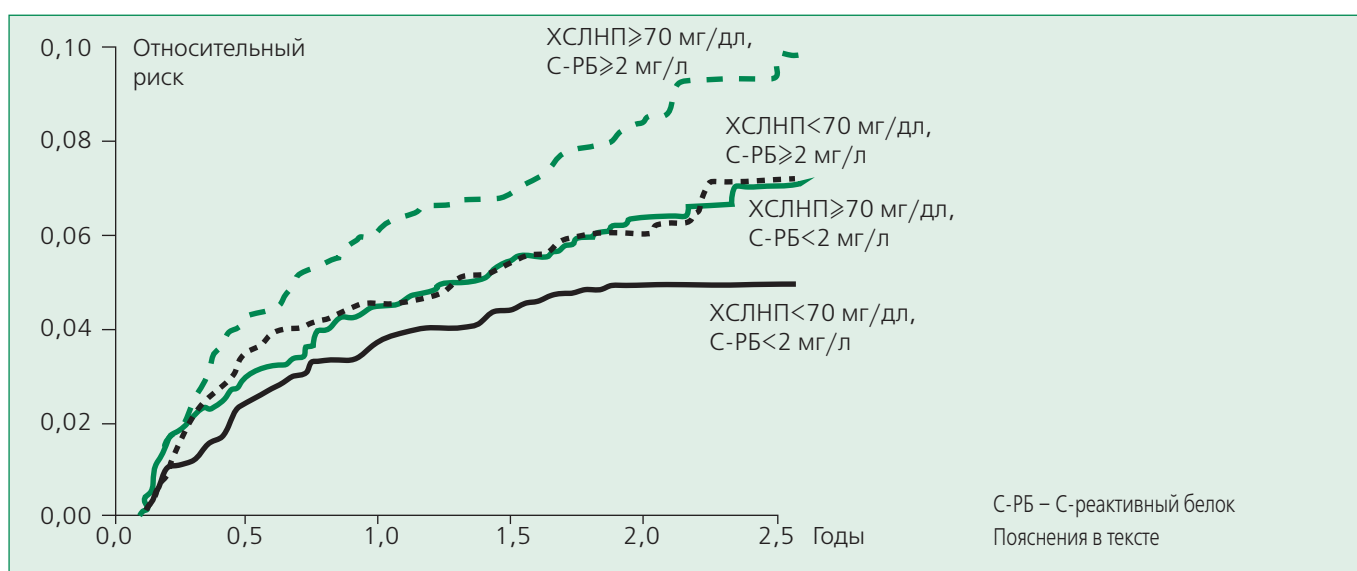


Рисунок 1. Кумулятивный риск смертей вследствие сердечно-сосудистых причин и нефатальных инфарктов миокарда в зависимости от достигнутых уровней ХСЛНП и С-реактивного белка. Данные исследования PROVE IT [18]

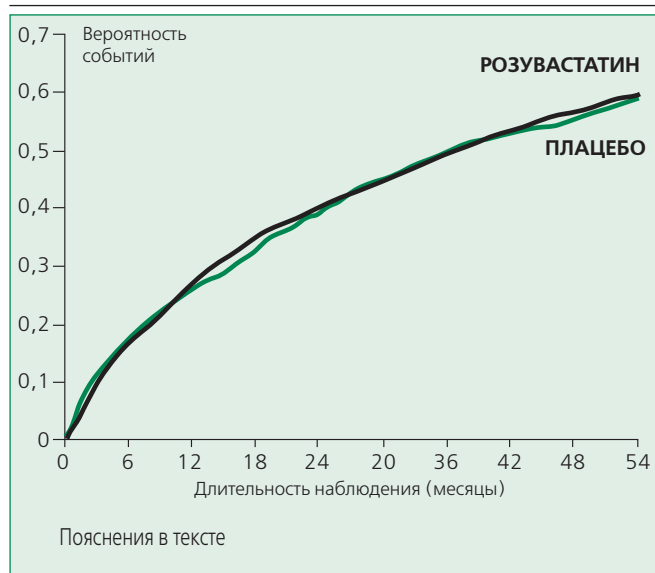


Рисунок 2. Вероятность смерти от любых причин или госпитализации вследствие сердечно-сосудистых причин среди больных сердечной недостаточностью при применении розувастатина. Данные исследования GISSI-HF [24]

цитов, уменьшают количество макрофагов в атеросклеротической бляшке и секрецию ими металлопротеиназ, влияют на пролиферацию гладко-мышечных клеток, что приводит к стабилизации покрышки атеросклеротической бляшки [15]. Кроме того, статины тормозят активацию тромбоцитов, уменьшают формирование тромбоцитарного тромба, снижают уровень С-реактивного белка в крови [16]. Эффект статинов по снижению уровня С-реактивного белка превосходит эффект аспирина. По результатам дополнительного анализа исследований REVERSAL и PROVE IT, у больных ИБС уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и снижение скорости прогрессирования атеросклероза было достоверно связано с более выраженным снижением уровней как атерогенных липидов, так и С-реактивного белка [17, 18]. При этом, как видно из данных, представленных на рис. 1, кумулятивный риск смертей вследствие сердечно-сосудистых причин и нефатальных случаев инфаркта миокарда был сопоставимым среди больных, достигших в процессе наблюдения оптимального уровня ХСЛНП, но не достигших снижения уровня С-реактивного белка менее 2 мг/л, в сравнении с больными, достигшими оптимального снижения С-реактивного белка, но имевших ХСЛНП выше целевого уровня. Иными словами, у больных ИБС для улучшения прогноза важно, как представляется, не только достижение оптимального уровня ХСЛНП, но и С-реактивного белка. Так, плейотропные эффекты аторвастатина (Аторис) изучены в российских исследованиях АТЛАНТИКА и ФАРВАТЕР [19, 20]. Оценивали влияние аториса на уровень фибриногена, С-реак-

тивного белка, функциональные параметры сосудистой стенки. Аторис (КРКА, Словения) – дженерик аторвастатина, рекомендованный экспертами Российского общества кардиологов по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Данный препарат зарегистрирован в России в 2003 г. и широко используется в клинической практике [21]. По данным исследований АТЛАНТИКА, ФАРВАТЕР, Inter-Ars аторвастатин компании КРКА не уступает по гиполипидемической эффективности оригинальному аторвастатину [19, 20]. Снижение уровня С-реактивного белка через 24 недели от начала терапии составило 27% в исследовании АТЛАНТИКА, 15% - в исследовании ФАРВАТЕР, но было недостоверным [19, 20]. Эффект препарата на уровень С-реактивного белка не был дозозависимым. Лечение аторисом сопровождалось повышением эндотелий-зависимой вазодилатации на 51%, улучшением растяжимости сосудистой стенки на 43%, снижением жесткости артерий на 25,6% [19, 20].

Безопасность применения статинов

Эффективность и безопасность розувастатина у пациентов с сердечной недостаточностью изучали в исследованиях CORONA, GISSI-HF [22, 23]. В исследовании CORONA оценивали эффективность и безопасность применения розувастатина в дозе 10 мг/день у больных ИБС с сердечной недостаточностью II-IV класса по NYHA и фракцией выброса не выше 40% [22]. При этом впервые в крупном рандомизированном испытании обусловленное статином выраженное снижение ХСЛНП (на 45%) и С-реактивного белка (на 37%) не сопровождалось практически никаким существенным клиническим эффектом [22]. Недавно доложенные результаты исследования GISSI-HF подтвердили нецелесообразность назначения статинов больным сердечной недостаточностью [23]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных с хронической сердечной недостаточностью любой этиологии розувастатин 10 мг/день не влиял на клинические исходы ИБС при длительности наблюдения около 4-х лет [23]. Как видно из данных, представленных на рис. 2, вероятность смертей вследствие любых причин, а также госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (один из первичных комбинированных критериев в исследовании GISSI-HF) среди больных сердечной недостаточностью, принимавших розувастатин, была практически идентична таковой в группе больных, принимавших плацебо [23].

Необходимость достижения более низких целевых уровней ХСЛНП, более интенсивные режимы с повышением доз используемых статинов сопряжены с неизбежным увеличением побочных реакций и диктуют необходимость учитывать безопасность проводимой те-

рапии. По данным завершённых клинических исследований повышение активности печёночных ферментов наблюдается у 1-5% больных, получающих статины [1,24]. Если уровень ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние границы нормальных значений, приём статинов следует прекратить. В случаях умеренного повышения уровня печёночных ферментов можно ограничиться снижением дозы препарата. Пациенты с неалкогольным стеатогепатитом, жировой инфильтрацией печени нуждаются в более тщательном контроле активности печеночных ферментов. В 0,1-3% случаев при приёме статинов наблюдаются миалгии и миопатии [24]. По результатам 21 рандомизированного клинического исследования со статинами, миопатия имела место у 5, а рабдомиолиз – у 1,6 пациентов на 100 тыс. пациенто-лет [25]. Мета-анализ 13 клинических исследований показал, что гипохолестеринемическая терапия статинами способствует сохранению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению протеинурии у больных с почечной па-

тологией, то есть обладает ренопротективными свойствами [25]. У больных сахарным диабетом, находящихся на гемодиализе, также доказана безопасность применения статинов, при этом частота развития миопатии и миалгии была сравнима в группах аторвастатина и плацебо, случаев рабдомиолиза или развития поражения печени зарегистрировано не было [7,26].

Заключение

Класс ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы подтвердил эффективное влияние на снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений при хорошей переносимости и относительной безопасности этих средств. С современных позиций применение статинов является долговременной стратегией первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Применение препарата Аторис является залогом высокой комплаентности пациентов за счет высокой эффективности, доступной цены и хорошей переносимости.

Литература

- Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-78.
- 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 3:1–32. (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(6) приложение 3:1–32).
- Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Effects of obesity on lipid-lowering, anti-inflammatory, and antiatherosclerotic benefits of atorvastatin or pravastatin in patients with coronary artery disease (from the REVERSAL Study). *Am J Cardiol* 2006;97(11):1553-7.
- Scheen A.J. Clinical study of the month: ASTEROID: regression of coronary atherosclerosis with rosuvastatin at a maximal daily dose of 40 mg. *Rev Med Liege* 2006;61(4):267-72.
- Dohi T., Miyauchi K., Okazaki S. et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis* 2010;210(2):497-502.
- Extended ASCOT - lipid lowering (ASCOT-LLA) study shows positive results of atorvastatin. *Cardiovasc J Afr* 2008;19(1):49-51.
- Charlton-Menys V., Betteridge D.J., Colhoun H. et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55(3):473-80.
- Olsson A.G., Schwartz G.G., Szarek M. et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study). *Am J Cardiol* 2007;99(5):632-5.
- Bangalore S., Qin J., Sloan S. et al. What Is the Optimal Blood Pressure in Patients After Acute Coronary Syndromes? Relationship of Blood Pressure and Cardiovascular Events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 Trial. *Circulation* 2010;122(21):2142-2151.
- Panchenko E.P. Mekhanizmy razvitiya ostrogo koronarnogo sindroma. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2000;8 (109): 359-64. Russian (Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. *PMJ* 2000;8 (109): 359-64).
- Johnson C., Waters D.D., DeMicco D.A. et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol* 2008;102(10):1312-7.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294(19):2437–2445.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C. et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med* 2004;350(15):1495–1504.
- Pasceri V., Cheng J.S., Willerson J.T., Yeh E.T. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerotic drugs. *Circulation* 2001; 103(21): 2531-4.
- Yalymov A.A., Shekhyan G.G., Bylyeva A.A., Zadionchenko V.S. Lipid and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009;8(7):64-72. Russian (Ялымов А.А., Шехин Г.Г., Быльева А.А., Задюнченко В.С. Липидные и нелипидные эффекты аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(7):64-72).
- 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. *New Engl J Med* 2008;359(21):2195-2207.
- Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Effects of obesity on lipid-lowering, anti-inflammatory, and antiatherosclerotic benefits of atorvastatin or pravastatin in patients with coronary artery disease (from the REVERSAL Study). *Am J Cardiol* 2006;97(11):1553-7.
- Ridker P.M., Morrow D.A., Rose L.M. et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1644-8.
- Mareev V.Yu. Atorvastatin in the Treatment of High Risk Patients With Ischemic Heart Disease and Dyslipidemia. Safety Assessment in the Russian Multicenter Study ATLANTIKA. *Kardiologiya* 2010;9:4-14. Russian (Мареєв В.Ю. Аторвастатин в лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском (по результатам российского многоцентрового исследования АТЛАНТИКА): оценка безопасности. Кардиология 2010;9:4-14).
- Susekov A.V., Rozhkova T.A., Tripoten M.I. et al. Randomized study FARVATER: Part II. Atorvastatin effects on endothelial function, vascular wall distensibility and stiffness. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;6(3):68-75. Russian (Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотен М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(3):68-75).
- Shalnova S.A., Deev A.D., Kiseleva N.V. Atorvastatin effectiveness and safety in patients with high cardiovascular risk. Revising the results of the OSCAR Study (2006). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2010; 9(6): 57-62. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Киселева Н.В. Эффективность и безопасность аторвастатина у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. вновь вернемся к результатам российского исследования ОСКАР 2006. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 9(6): 57-62).
- Velavan P., Loh P.H., Clark A., Cleland J.G. Is the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA) the answer to the cholesterol paradox in heart failure? *Congest Heart Fail* 2008;14(1):55.
- Gissi-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231-9.
- Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systemic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
- Fried L.F., Orchard T.J., Kasiske B.L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59(1): 260-9.
- Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353(3): 238-48.

Поступила 29.11.2010
Принята в печать 03.12.2010