

Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин)

Р.Г. Оганов, Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Statinotherapy – the paradigm of prevention and treatment of atherosclerotic pathology (focus on atorvastatin)

R.G. Oganov, D.M. Aronov, M.G. Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В статье обсуждаются перспективы применения статинов в целях вторичной профилактики, отмечается их высокая эффективность за счет выраженной гиполипидемической активности и множественности плеiotропных эффектов.

Цель. Изучить гиполипидемическую активность и безопасность генерика аторвастатина (Липтонорма®) в сравнении с оригинальным препаратом аторвастатина – Липримаром®.

Материал и методы. 30 больных ИБС и гиперхолестеринемией (ГХС) рандомизированно получали в течение 12 недель оригинальный аторвастатин и его генерик. У пациентов определяли содержание липидов крови, печеночных ферментов и креатинфосфокиназы.

Результаты. Уровни общего холестерина (ОХС) в группах Липтонорма® и Липримара® снизились с $7,7 \pm 1,25$ ммоль/л до $4,4 \pm 0,8$ ммоль/л и с $6,9 \pm 1,3$ до $4,6 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно; ХС липопротеидов низкой плотности – с $5,4 \pm 1,4$ до $2,7 \pm 0,7$ и с $4,7 \pm 1,3$ ммоль/л до $2,7 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно; триглицеридов с $1,7 \pm 0,7$ ммоль/л до $1,2 \pm 0,3$ ммоль/л и с $1,9 \pm 1,0$ до $1,2 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно. Содержание ХС липопротеидов высокой плотности увеличилось в обеих группах с $1,03 \pm 0,25$ до $1,13 \pm 0,21$ и с $1,32 \pm 0,31$ до $1,37 \pm 0,28$ ммоль/л соответственно. Динамика липидных показателей к концу исследования была высоко достоверной и сопоставимой в обеих группах. Ферментные показатели крови к концу исследования практически не изменились.

Заключение. Генерик аторвастатина Липтонорм® оказывает аналогичное влияние на липидные показатели крови в сравнении с оригинальным аторвастатином.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, аторвастатин, плеiotропные эффекты.

The authors discuss statinotherapy perspectives for secondary prevention, emphasizing statins' effectiveness due to their high hypolipidemic activity and multiple pleiotropic effects.

Aim. To study hypolipidemic activity and safety of generic atorvastatin (Liptonorm®), in comparison to original atorvastatin, Liprimar®.

Material and methods. Thirty patients with coronary heart disease (CHD) and hypercholesterolemia (HCH) were randomized to 12-week original or generic atorvastatin treatment. Blood lipids, hepatic enzymes, and kreatine phosphokinase levels were measured.

Results. Total cholesterol (TCH) levels in Liptonorm® and Liprimar® groups reduced from $7,7 \pm 1,25$ to $4,4 \pm 0,8$ mmol/l and from $6,9 \pm 1,3$ to $4,6 \pm 0,7$ mmol/l, respectively; low-density lipoprotein CH levels reduced from $5,4 \pm 1,4$ to $2,7 \pm 0,7$ mmol/l and from $4,7 \pm 1,3$ to $2,7 \pm 0,7$ mmol/l, respectively; triglycerides' levels reduced from $1,7 \pm 0,7$ to $1,2 \pm 0,3$ mmol/l and from $1,9 \pm 1,0$ to $1,2 \pm 0,4$ mmol/l, respectively. High-density lipoprotein CH levels increased from $1,03 \pm 0,25$ to $1,13 \pm 0,21$ mmol/l and from $1,32 \pm 0,31$ to $1,37 \pm 0,28$ mmol/l, respectively. Lipid profile dynamics throughout the study was significant and similar in both groups; enzyme levels remained virtually unchanged.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 623-59-17

e-mail: : oganov@online.ru

Conclusion. Atorvastatin generic Liptonorm® demonstrated blood lipid effects similar to those for original atorvastatin.

Key words: Coronary heart disease, secondary prevention, atorvastatin, pleiotropic effects.

Введение

Недавно появилось сообщение о том, что статины благоприятно влияют на ранних стадиях рассеянного склероза [1]. Казалось бы, какая может быть связь между таким тяжелым и недостаточно изученным неврологическим заболеванием как рассеянный склероз и одним из средств группы гиполипидемических препаратов.

Тем не менее, она существует и не только с этим заболеванием.

Многообразие терапевтических эффектов статинов

Влияние на некардиальную патологию

Статины высокоэффективны при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях. Но они могут быть полезными при ряде несердечно-сосудистых заболеваний (неССЗ), например: в профилактике остеопороза и переломов костей у пожилых [2,3]; деменции сосудистого и несосудистого характера [5,14]; сахарного диабета [6,7]; при некоторых иммунных заболеваниях [8-10]; при избыточном насыщении желчи холестерином (ХС) — ведущем факторе желчно-каменной болезни [11].

Влияние на неатеросклеротическую кардиальную патологию

Статины оказывают кардио-, ангиопротективный эффект не только при атеросклерозе и ишемической болезни сердца (ИБС), но и при целом ряде патологических состояний сердечно-сосудистой системы (ССС) неатеросклеротической природы. Они обладают антигипертензивным эффектом [12], способны вызывать регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [13], предупреждают злокачественные аритмии у больных с имплантированным дефибриллятором [4], предотвращают кальциноз аортального кольца [15-17]; есть сведения, что они влияют на ангиогенез, пока на уровне стимуляции капилляров.

Эти эффекты были неожиданными; они в буквальном смысле выявлены случайно. Часть из них была обнаружена в специально организованных исследованиях. Ряд из этих эффектов выявлен при ретроспективном анализе больших клинических работ, и для окончательного их признания нужны новые проспективные

исследования, например, изучение влияния на деменцию при болезни Альцгеймера.

Влияние на дисфункцию эндотелия, атеро-, тромбогенез

Существует целый ряд собственно антиатеро- и антитромбогенных эффектов, которые связаны как со снижением уровня холестерина, так и с прямым, тоже неожиданным, действием статинов на отдельные механизмы развития атеро- и тромбогенеза. К ним относятся способность повышать устойчивость к перекисному окислению липидов [18], стабилизировать нестабильные («уязвимые») бляшки [19-21], предотвращать постпрандиальную гипер- (ГЛП) и дислипидемию (ДЛП) [22-24], а также подавлять асептическое воспаление атероматозной бляшки и прилегающей интимы артерий [16,25-30]. Влияние статинов на сосудистый эндотелий — краеугольный камень в воздействии на атеросклероз и ИБС. Эти свойства статинов проявляются быстро — буквально через 1-2 недели от начала лечения, задолго до гиполипидемического эффекта. Воздействие статинов на эндотелиальную функцию разнообразно (таблица 1): — предохранение (или восстановление) барьерной функции эндотелия, что означает предотвращение инициации атеромы; комплекс воздействий на свертывающие, противосвертывающие механизмы, ведущие к предотвращению тромбообразования; особенно важно, восстановление дилатационной функции артерии через стимуляцию экспрессии NO-синтазы с образованием достаточного количества оксида азота (NO) в стенке [31-34].

Влияние на уровень липидов крови

Как бы разнообразны не были плеiotропные свойства статинов, главная их сила в противодействии атеросклерозу сосудов — их гиполипидемическая активность, т.е. способность снижать содержание атерогенных липидов и липопротеинов: общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ).

В снижении уровня ХС ЛНП статинам нет равных. Под их влиянием происходит достаточно выраженное уменьшение холестеринемии, способное довести ее до современных це-

Таблица 1

Систематизация плеiotропных эффектов статинов [35]

Эффекты	Механизм	
	Липидный	Нелипидный
Влияние на эндотелий:		
Сохранение/восстановление барьерной функции	-	+
Дилатационный ($\uparrow$ синтеза NOS $\Rightarrow \uparrow$ NO $\Rightarrow \uparrow$ вазодилатация)	+	+
Антиишемический (миокард)	+	+
Антитромботический	+	+
$\downarrow$ агрегации		
$\downarrow$ тромбогенности		
$\uparrow$ фибринолиза		
Антипролиферативный на ГМК	-	+
Противовоспалительный	-	+
Антиаритмический	?	+
Регресс ГЛЖ	-	+
Тенденция к снижению онкогенности	+	+
Предотвращение болезни Альцгеймера и сосудистых изменений	+	+
Иммунодепрессивный	-	+
Предотвращение остеопороза, переломов костей	-	+
Снижение насыщения желчи ХС, растворение холестериновых камней	+	-

Примечание: ГМК – гладкомышечные клетки.

левых уровней: $<2,5$ ммоль/л при вторичной профилактике ИБС; $<3,0$ ммоль/л для целей первичной профилактики.

Разные генерации статинов снижают ХС ЛНП от 25% (первая генерация статинов) до 52%, 55%, (последняя – аторвастатин и розувастатин), соответственно [36] (таблица 2). Чем выше гипохолестеринемическая активность статинов, тем значительнее их клиническая эффективность. Статины обладают умеренной гипотриглицеридемической способностью, уступающей фибратам, никотиновой кислоте в больших дозах в виде современных таблеток с медленным высвобождением препарата.

Статины увеличивают (умеренно – в пределах до 10%) концентрацию ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Целесообразно рассматривать статины как липид-нормализующие или липид-корректирующие препараты. С учетом их доказанного антиатерогенного эффекта согласно результатам повторной коронароангиографии (КАГ), внутрикоронарного ультразвукового исследования (УЗИ), динамики толщины интимы-медии артерий при повторном доплеровском исследовании правильнее их называть антиатеросклеротическими средствами [37].

Таблица 2

Снижение уровня ЛНП под влиянием различных статинов [36]

Статины	Доза/сут.	Процент снижения
Ловастатин	40 мг	25%
Флувастатин	40 мг	29%
Правастатин	40 мг	28%
Симвастатин	80 мг	46%
Симвастатин	40 мг	38%
Аторвастатин	80 мг	52%
Аторвастатин	40 мг	47%
Розувастатин	40 мг	55%

В хронологической последовательности проявления эффектов статинов существует определенная этапность:

Первый этап терапевтического каскада статинов можно назвать триумфом плеiotропии. Сроки проявления эффектов – от 1 дня до 4 месяцев и более. В эти сроки действие статинов связано с улучшением функции эндотелия: восстановлением вазодилатирующего потенциала артерий; подавлением воспаления в атероматозной бляшке; усилением антитромбогенного потенциала (локального и системного); стабилизацией нестабильной атеромы.

Все перечисленное достоверно уменьшает сумму суррогатных клинических конечных точек — смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), частота срочных госпитализаций и др.; клинически улучшает течение коронарной болезни сердца (КБС), увеличивая перфузию миокарда, уменьшая его ишемию и др.

На втором этапе терапевтического действия статинов происходят значимые морфофункциональные изменения в коронарных (КА) и других артериях. Сроки проявления этих эффектов ≥ 2 года. За это время благодаря антиатерогенному влиянию статинов происходит предотвращение прогрессирования старых бляшек и появления новых, частичное уменьшение (регресс) объема старых бляшек. Это достоверно снижает клиническую частоту «суррогатных» конечных точек, уменьшает потребность в госпитализации, в операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) и инвазивных вмешательствах на КА.

Наиболее важен третий этап терапевтического каскада статинов, когда в результате продолжительного лечения статинами достигаются главные цели вторичной профилактики: кумуляция эффектов предыдущих уровней терапевтического каскада; достоверное снижение кардиальной и общей смертности; уменьшение обострений болезни и потребности в оперативных вмешательствах; особо благоприятные эффекты в группах высокого риска — у пожилых и с сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет (СД), мозговой атеросклероз, недостаточность кровообращения (НК), периферический атеросклероз и др. В таблице 3 представлены результаты применения статинов в наиболее крупных, проспективных, международных исследованиях. Для проявления эффектов требуется от 4 лет и более [35]; при назначении аторвастатина указанный срок менее продолжительный. Исследование ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm), в котором > 10 тыс. больных артериальной гипертонией (АГ) получали аторвастатин (10 мг/сут.) или плацебо с целью первичной профилактики осложнений АГ, было закончено досрочно через 3,3 года вместо 5 лет, ввиду достаточно эффективного преимущества (по числу конечных точек) у больных, лечившихся аторвастатином [38]. В исследовании GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) под наблюдением находились 1600 больных ИБС с

умеренной гиперхолестеринемией (ГХС); уже через 3 года произошло выраженное снижение общей смертности, числа фатальных ИМ и нефатальных инсультов.

Что касается исследования MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), посвященного острому коронарному синдрому (ОКС), то уже через 16 недель у больных, принимавших максимальную дозу аторвастатина (80 мг/сут.), было обнаружено достоверное снижение на 16% комбинированных «суррогатных» точек, фатального и нефатального инсульта [41].

При ОКС сравнивали тактику лечения с относительно умеренным и энергичным или по-западному — «агрессивным» снижением уровня ХС ЛНП. Такую тактику осуществляли с помощью максимальных доз правастатина (40 мг/сут.) и аторвастатина (80 мг/сут.). Действительно, при большем снижении уровня ОХС у больных, лечившихся аторвастатином, произошло достоверно большее уменьшение частоты «конечных» точек [45].

На четвертом этапе клинических эффектов статинов можно неожиданно обнаружить положительные влияния на некардиальную патологию — снижение частоты возникновения новых случаев СД и смертности от СД 2 типа (СД-2), уменьшение числа инсультов, частоты сосудистых и несосудистых (болезнь Альцгеймера) деменций, предотвращение у пожилых пациентов остеопороза и в связи с этим уменьшение случаев перелома костей, уменьшение насыщения желчи ХС с предотвращением камнеобразования в желчном пузыре, иммуносупрессивные свойства и др.

Высокая эффективность и популярность аторвастатина стимулирует производителей к выпуску генерических препаратов. Объектом исследования в настоящей работе явился один из подобных препаратов — Липтонорм® (Фармстандарт ООО, Россия).

Сравнительное исследование гиполипидемической активности и безопасности генерика аторвастатина, Липтонорма®, по отношению к оригинальному аторвастатину

В ГНИЦ ПМ выполнено исследование по сравнительной гиполипидемической активности генерика аторвастатина — Липтонорма®. Следует отметить, что он является первым и

Таблица 3

Сводные данные по результатам наиболее крупных исследований по первичной и вторичной профилактике КБС с помощью статинов

Число больных (n)	Название исследования, статин, длительность лечения	Снижение риска
I. Первичная профилактика		
6495	WOSCOPS ¹ [66], правастатин, 5 лет	Общая смертность – 22% Коронарная смерть – 33% Коронарные инциденты (все случаи) – 34%
6605	AFCAPS/ТехCAPS ² [67], ловастатин, 5,2 года	Первый “крупный” коронарный инцидент – 37% Фатальный и нефатальный ИМ – 40% Потребность в реваскуляризации – 33%
1035	ASCOT-LLA [38] аторвастатин, 3,3 года	Все сердечно-сосудистые события – 21% Смерть от ИБС и нефатальных ИМ – 36% Число коронарных событий – 41% Фатальный и нефатальный инсульт – 36%
II. Вторичная профилактика		
4444	Исследование 4S ³ [43] симвастатин, 5,4 года	Общая смертность – 30% Коронарная смерть – 42% «Крупные» коронарные инциденты – 34%
4159	CARE ⁴ [61], правастатин, 5 лет	Фатальная КБС или нефатальный ИМ – 24%. Все случаи ИМ – 25%. Потребность в реваскуляризации – 27%
9014	LIPID ⁵ [40], правастатин, 5 лет	Коронарная смерть – 24% Общая смертность – 23% Фатальный и нефатальный ИМ – 29% Потребность в АКШ – 24%
20536	Heart Protection Study [42], симвастатин, 6 лет	Общая смертность – 12% Все сердечно-сосудистые инциденты – 24%. Инсульт – 27%
3086	MIRACL [41], аторвастатин, 4 месяца	Смерть, нефатальный ИМ и другие кардиальные инциденты – 16% Фатальный и нефатальный инсульт – 50% Прогрессирующая стенокардия с госпитализацией – 26%
1600	GREACE [44], аторвастатин, 3 года	Общая смертность – 43% Нефатальный инсульт – 47% Нефатальный ИМ – 57%
4162	PROVE IT ⁶ [45], аторвастатин, 3 года	Все сердечно-сосудистые события – 35%

Примечание: ¹ West Of Scotland Coronary Prevention Study; ² Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ³ Scandinavian Simvastatin Survival Study; ⁴ Cholesterol And Recurrent Events; ⁵ Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; ⁶ Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation Infarction Therapy.

единственным аторвастатином отечественного производства. Проблемная лаборатория по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу новых лекарственных средств РАМН в 2004г предварительно выполнила фармакокинетическое исследование препарата и установила его биоэквивалентность оригинальному аторвастатину (рисунок 1).

Материал и методы

Проведенное исследование было сравнительным, рандомизированным, в параллельных группах у 30 боль-

ных ИБС с ГХС (ХС ЛНП > 3 ммоль/л) и другими факторами риска (ФР), средний возраст больных 64,1 ± 7,2 года. При изучении в сравниваемых группах ФР атеросклероза и ИБС выяснилось, что на одного больного приходилось в среднем 3,4 ФР.

Схема исследования представлена на рисунке 2. После предварительного периода сроком 4 недели больные были рандомизированы на 2 группы, получающие 10 мг/сут. Липтонорма® – I группа (n=15) или Липримар® – II группа (n=15). Через 6 недель производили контрольное обследование больных с изучением переносимости лечения и динамики липидного профиля (ЛП) крови. При недостижении больным целевого уровня ХС ЛНП ≤ 2,6 ммоль/л доза препарата увеличивалась до 20 мг/сут. на следующие 6 недель.

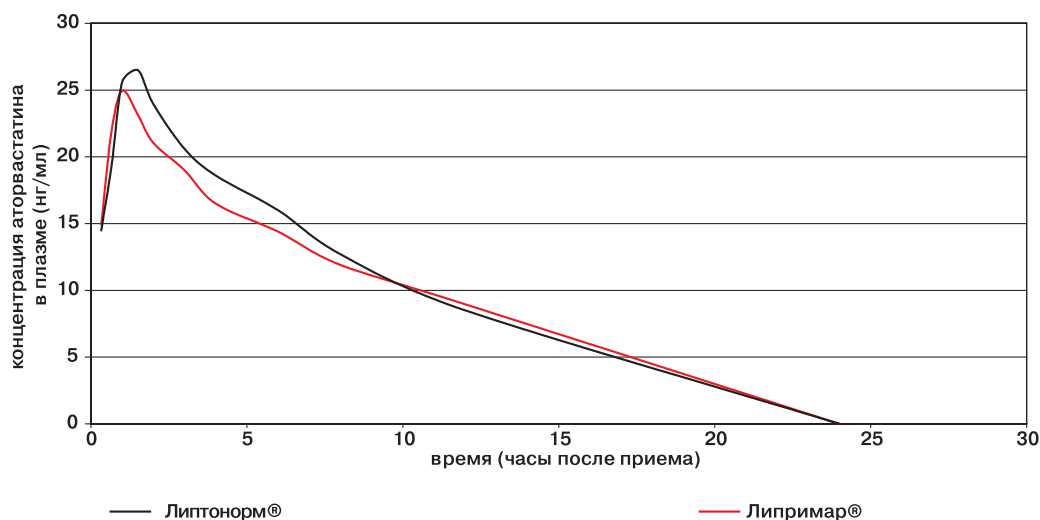


Рис. 1 Сравнительная фармакокинетика Липтонорма® и Липримара®.

В таблицах 4а,б представлены исходные характеристики больных сравниваемых групп; по основным из них больные не различались, так же, как проводимое лекарственное лечение.

В таблице 4в представлены исходные данные ЛП; содержание ОХС, ХС ЛНП, ТГ у пациентов двух групп статистически не различалось. ХС ЛВП оказался достоверно выше в группе принимавших Липримар® ($p < 0,02$). Этот факт оказывает некоторое влияние на результаты лечения (см. обсуждение).

Динамика основных показателей ЛП крови в процессе лечения представлена в таблице 5.

Результаты

Под влиянием обоих препаратов у больных происходило значительное и вполне сопоставимое по группам снижение уровней атерогенных липидов и липопротеинов; концентрация ОХС снизилась в группе Липтонорма® на 38,1%, в группе Липримара® на 32,2%: разли-

чия в уровне снижения между группами незначимы ($p > 0,1$). Исходно содержание ХС ЛНП было достаточно высоким — $5,2 \pm 14$ ммоль/л в I группе и $4,8 \pm 1,3$ во II. Поражает снижение уровня этих показателей под влиянием всего лишь 16,1 мг препаратов (<25% от максимальной дозы). ХС ЛНП снизился на $48,3 \pm 12,3\%$ в I и на $40,8 \pm 16,1\%$ во II группе ($p_{1,2} > 0,1$). Концентрация ТГ в обеих группах исходно была немного выше верхней границы целевых значений. Тем не менее, за период лечения произошло достаточно выраженное и сопоставимое по группам больных уменьшение содержания ТГ крови: на $22,7 \pm 26,7\%$ в I и на $17,7 \pm 46,4\%$ во II группе (межгрупповое значение $p > 0,8$).

Таким образом, под влиянием лечения в обеих группах произошло высокодостоверное

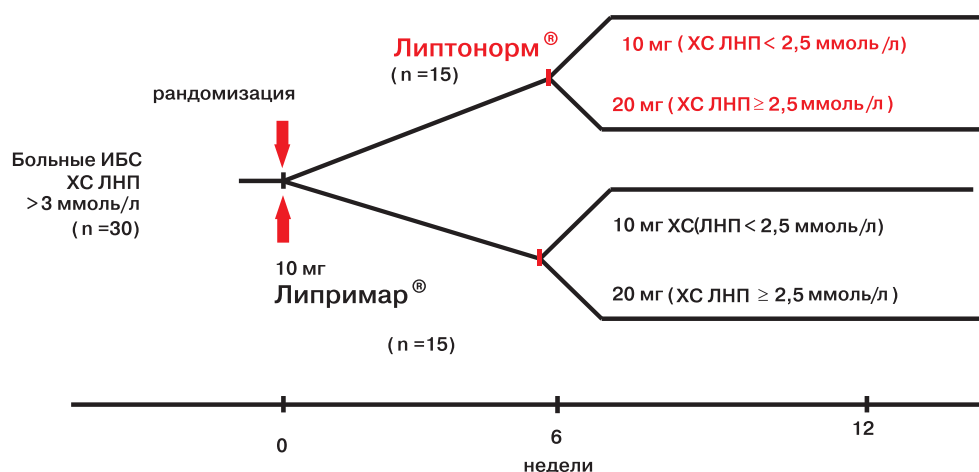


Рис. 2 Схема протокола исследования.

Таблица 4а

Сопутствующие заболевания у больных, включенных в исследование

	Липтонорм® (n=15)		Липримар® (n=15)		p>
	n	%	n	%	
Возраст (лет)	64,1±6,9	-	65,2±6,9	-	0,05
ИБС	15	100,00	14	93,33	0,31
АГ	11	73,33	13	86,67	0,36
ИМ	8	53,33	6	40,00	0,46
СД	1	6,67	5	33,33	0,068
ХОБЛ	1	6,67	4	26,67	0,14
Болезни ЖКТ	9	60,00	4	26,67	0,065

Примечание: ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 4б

Фоновая терапия

Бета-блокаторы	11	73,33	12	80,00	0,67
Антагонисты кальция	3	20,00	3	20,00	1,00
Нитраты	5	33,33	5	33,33	1,00
Аспирин	12	80,00	10	66,67	0,41

Таблица 4в

Исходные данные ЛП у пациентов, включенных в исследование

Параметры (ммоль/л)	Липтонорм® (n=15)	Липримар® (n=15)	p
ОХС	7,1±1,5	6,9±1,3	0,69
ТГ	1,7±0,7	1,9±0,9	0,82
ХС ЛНП	5,3±1,4	4,8±1,3	0,33
ХС ЛВП	1,05±0,25	1,30±0,31	0,021

Таблица 5

Влияние Липтонорма® и Липримара® на ЛП крови

Липиды (ммоль/л)	1 Липтонорм®		2 Липримар®		p ₁₋₂	p ₁₋₂
	исходно	После 16 недель терапии	исходно	После 16 недель терапии		
ОХС	7,2±1,5	4,4±0,8*	6,9±1,3	4,6±0,7#	0,53	0,51
ХС ЛНП	5,4±1,4	2,7±0,7#	4,7±1,3	2,7±0,7	0,17	0,71
ТГ	1,7±0,7	1,2±0,3***	1,9±1,0	1,2±0,4**	0,78	0,87
ХС ЛВП	1,03±0,25	1,13±0,21***	1,32±0,31	1,37±0,28	0,01	0,081

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,012; *** - p<0,002; # - p<0,001.

и одинаковое снижение уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ.

Напомним, что в группе Липримара® содержание ХС ЛВП у больных оказался выше нижней границы нормы и было также достоверно выше, чем содержание его у больных I группы. Несмотря на сопоставимый прирост

концентрации этого липида в крови больных обеих групп, у пациентов II группы конечные значения показателя оказались достоверно выше (p<0,02); так же, как в исходном состоянии. Кроме того, следует учесть, что в процентном отношении прирост ХС ЛВП (Δ%) в группе Липтонорма® имел тенденцию быть выше, чем

в группе Липримара® – $12,0 \pm 11,3$ vs $4,9 \pm 5,9$ ($p=0,08$).

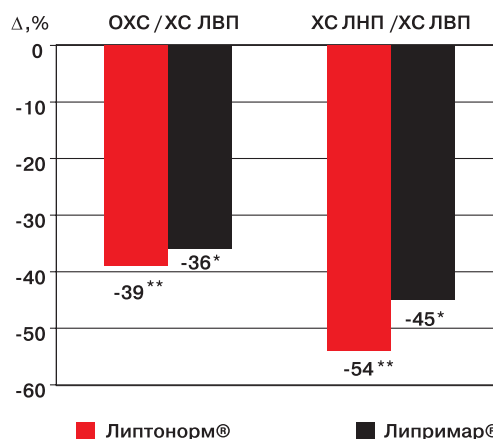
В оценке эффективности гиполипидемических средств особенно важно достижение целевых значений ЛП крови под влиянием лечения. По этому показателю оба сравниваемых препарата аторвастатина показали одинаково хороший результат. Достижение целевого уровня ОХС $\leq 5,2$ ммоль/л произошло у 85,71% vs 85,71% соответственно, в I и II группах, ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л – у 64,29% и 50,00% соответственно, ТГ $\leq 1,6$ ммоль/л – у 78,6% и 71,5% соответственно. Разница между эффектами обоих препаратов по этим признакам была недостоверна.

Следует подчеркнуть, что согласно протоколу исследования больным не назначали максимальные дозы препаратов (80 мг/сут). Средняя доза обоих препаратов была равна 16,1 мг/сут. С учетом реально использованной дозы аторвастатина результат, безусловно, следует считать достаточно хорошим.

На рисунке 3 представлены изменения коэффициентов атерогенности (КА) – отношение содержания в крови ОХС/ХС ЛВП и ХС ЛНП/ХС ЛВП. Оба эти показателя значительно и в одинаковой степени снизились в обеих группах, свидетельствуя, что у больных под влиянием лечения изменилась (снизилась) атерогенная направленность.

На XIX Международном симпозиуме по атеросклерозу (Рим, май 2006) Объединенное международное Общество по изучению атеросклероза и Национальная Ассоциация липидологов США заявили об одинаково хорошей переносимости и безопасности используемых в настоящее время статинов (NLA TASK FORCE ON STATIN SAFETY, 2006) [46]. Тем не менее, в соответствии с существующими международными рекомендациями оценивали безопасность Липтонорма® и Липримара® по воздействию на печень и мышечную систему. Эти данные представлены в таблице 6. В обеих группах отсутствовала динамика исследуемых ферментов.

Из исследования выбыли 2 больных; один из-за отека слизистой полости рта, четко связанного с приемом Липтонорма®, другой из-за отказа в связи с усилением отека ног, который был у него на фоне приема антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Связь отека с применением Липримара® признана маловероятной.



Примечание: * – $p < 0,01$ ** – $p < 0,001$ к значению до лечения

Рис. 3 Динамика КА у больных групп Липтонорма® и Липримара®.

Таблица 6

Влияние Липтонорма® и Липримара® на печеночные ферменты и КФК

Ферменты	Липтонорм®		Липримар®	
АСТ	17,9±8,0	17,0±6,2	22,0±17,4	20,9±14,1
АЛТ	15,7±8,3	18,4±5,9	18,1±8,1	18,6±6,0
КФК	141,3±42,3	144,5±38,8	173,9±53,4	167,5±49,2

Примечание: все различия между группами и внутри групп недостоверны; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа.

Обсуждение

В России появился аторвастатин отечественного производства, который априори будет более доступен пациентам, чем зарубежные аналоги. Этот факт может и, надеемся, будет иметь важное значение в профилактике и лечении статинами российских больных.

Эпидемиологические исследования и повседневные клинические наблюдения показывают, что в Российской Федерации (РФ) до сих пор применение статинов не вошло в практику отечественного здравоохранения. В исследовании АТР (Angina Treatment Pattern) установлено, что статины получали 0,6% больных, перенесших ИМ и страдающих стенокардией, т.е. пациенты с заведомо выраженным коронарным атеросклерозом и, возможно, с так называемыми «уязвимыми» бляшками в стенке КА, на которые так хорошо действуют статины [47].

В материалах по регистру ИМ в России, выполненного в 59 лечебных учреждениях различных городов России, из 1394 больных с острым ИМ без подъема сегмента ST только 7,1% больных при выписке был рекомендован статин [48]. Наряду с редким назначением статинов в РФ, выяснилось, что наши врачи, если и рекомендуют своим больным статины, то в весьма малых дозах. Добровольное анкетирование участковых врачей, проведенное ГНИЦ ПМ, позволило выяснить, что средняя доза рекомендованных ими статинов – 21,7 мг/сут. [49].

По данным эпидемиологического исследования, установлено, что в России из числа тех, кому был назначен статин, до 6 месяцев реально выполняли предписание врача 71,1%, до года – 22,8%, до 3 лет – 6,6%, > 3 лет – 1,6% [50].

Получается парадоксальная картина. Из числа нуждающихся в приеме статинов они назначаются лишь незначительному проценту больных. Эти немногие пациенты получают практически начальную дозу препарата – в 3-4 раза меньше, чем максимальная. Подавляющая часть этих больных прекращает прием статинов через 6 месяцев. До 3 лет (оптимальный срок для достижения антиатерогенного эффекта по результатам КАГ) продолжает лечение ничтожная часть больных.

Это значит, что реально в России в настоящее время статины не играют роли в снижении смертности, т.к. не используются для достижения стратегических целей вторичной профилактики.

Определенная польза от статинов возможна при любой их дозе, даже при кратковременном (несколько месяцев) приеме. В данном случае этот эффект бывает обусловлен только за счет плейотропных свойств препаратов. По данным большинства крупных плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований со статинами значимое снижение смертности и ощутимое улучшение течения болезни становится возможным после 3-5 лет систематического приема препарата (таблица 3).

Три условия обязательны для реальной пользы статинов больному и для снижения смертности с их помощью:

- статины должны назначаться возможно большей части лиц, в них нуждающихся;
- статины надо принимать как можно дольше, фактически постоянно: из психоло-

гических соображений рекомендуют не пожизненный или постоянный прием, а необходимость их использования в течение нескольких ближайших лет (обычно 4-5);

- статины следует принимать в возможно максимальной дозе, во всяком случае увеличивать ее до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л.

Тем не менее, получены доказательства клинической эффективности умеренных доз (10-20 мг/сут.) аторвастатина. В досрочно законченном исследовании [38] ASCOT-LLA использовали аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Уже через 3,3 года было выявлено выраженное различие в основных конечных точках между теми, кто получал малую дозу аторвастатина и теми, кто – плацебо.

В исследованиях с аторвастатином снижение холестерина – 1,8 ммоль/л [44] и 1,6 ммоль/л [41] превосходило результаты, полученные при использовании старых статинов. Несмотря на давнее и широкое применение аторвастатина в клинической практике, результаты многолетних проспективных исследований с включением в наблюдение многотысячных когорт больных появились в периодической печати относительно недавно. Анализ показывает, что именно в связи с большей гиполипидемической активностью аторвастатин обеспечивает более высокий процент снижения смертности и сердечно-сосудистых событий, чем прежние статины: ловастатин, правастатин, флувастатин и даже симвастатин.

В исследовании CARDS участвовали 2338 больных СД-2 в возрасте 40-75 лет. Они были рандомизированы в группы, получающие аторвастатин (10 мг/сут.) или плацебо. ССЗ у них отсутствовали, имела место лишь умеренная ГЛП и ФР. Исследование было рассчитано на 5 лет, но закончилось на 2 года раньше срока в связи с явной положительной динамикой у больных группы аторвастатина. Риск острых коронарных событий снизился на 36%, инсульта – на 48%, а необходимость инвазивного вмешательства на КА – на 31% [51].

Представляет значительный интерес работа, посвященная внутрикоронарному УЗИ у 70 больных с ОКС, которым произведено стентирование КА, ответственных за ОКС [52]. Повторное, внутрикоронарное, волюметрическое исследование сегмента КА, охваченного стентированием, произведено через 6 меся-

цев. Исследование было рандомизированным. Больные одной группы получали 20 мг/сут. аторвастатина, другой — плацебо. У лечившихся аторвастатином уровень ХС ЛНП понизился на 41,7%; при такой же дозе Липтонорма® и Липримара® в настоящем исследовании произошло снижение ХС ЛНП на 48% и 40% соответственно, а в контрольной группе — на 7% ($p < 0,0001$). Площадь атеромы в группе больных, получавших аторвастатин, уменьшилась на $13,1 \pm 12,8\%$, в то время как в контрольной группе она увеличилась на $8,7\% \pm 14,9\%$ ($p < 0,0001$). Изучение корреляции динамики ХС ЛНП выявило достоверную связь между степенью снижения уровня ХС ЛНП с положительной динамикой площади атеромы даже у больных с исходно низкими значениями ХС ЛНП < 125 мг/дл. На рисунке 4 представлен пример положительной динамики повторного внутрикоронарного УЗИ левой передней нисходящей КА. У одного из больных, лечившихся аторвастатином, в исходном состоянии (фрагмент А) стрелкой указана эксцентрическая атерома в правой половине КА. Площадь просвета артерии равна $18,6 \text{ мм}^2$, а площадь, занимаемая атеромой — $8,6 \text{ мм}^2$. Через 6 месяцев (фрагмент В) площадь просвета артерии составила $10,5 \text{ мм}^2$, площадь сечения уменьшилась до $16,9 \text{ мм}^2$, а площадь атеромы — до $6,4 \text{ мм}^2$ ($-2,2 \text{ мм}^2$). Для сравнения приводится типичный образец динамики атеромы у больного контрольной группы. Площадь просвета артерии (фрагмент С) сузилась с $6,2 \text{ мм}^2$ до $3,9 \text{ мм}^2$ (фрагмент D) за счет роста концентрической бляшки — с $7,6 \text{ мм}^2$ до 9 мм^2 . Результаты этой работы крайне интересны и являются пионерскими. Имеется достаточное число работ по изучению динамики коронарного атеросклероза с применением селективной контрастной КАГ. До недавнего времени это был единственный метод визуализации прижизненной картины морфологии и патоморфологии КА. Самая ранняя достоверная положительная динамика коронарного атеросклероза у больных с КБС была выявлена через 1 год после систематических физических тренировок [53]. Через 6 лет тренировок положительные морфологические изменения были выражены почти в 2 раза сильнее, чем через 1 год тренировок в предыдущем исследовании [54]; через 3 и 5 лет — при применении холестирамина [55,56]; через 2 года при назначении лова-, симва-, права- статинов [57-60] через

2,5 года при использовании флувастатина с холестирамином [60] — и при комбинированном приеме всех четырех гиполипидемических препаратов — правастатина, никотиновой кислоты, холестирамина и гемфибразила [39,61], через 5 лет применения безафибрат [62] и операции шунтирования тонкой кишки [63]. Подробности этих и других исследований изложены в монографии ДМ. Аронова, 2000 [37].

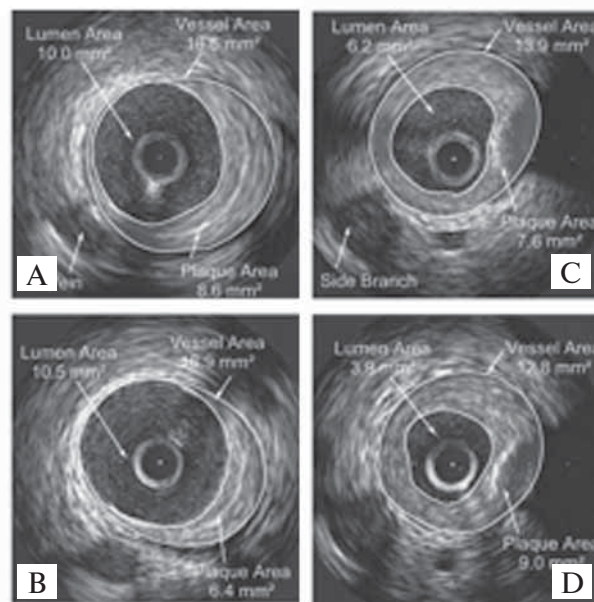


Рис. 4 Внутрикоронарное УЗИ у больного из группы аторвастатина, фрагменты: А — исходно и В — через 6 месяцев, и группы плацебо, фрагменты: С — исходно и D — через 6 месяцев) [52].

В 2004г впервые были представлены результаты анализа динамики коронарного атеросклероза с применением внутрикоронарного УЗИ высокого разрешения у больных хронической КБС на фоне лечения 80 мг/сут. аторвастатином [64] и одногодичного использования розувастатина (40 мг/сут.) [65]. Появление этих двух исследований с применением внутрикоронарного УЗИ высокого разрешения явилось новым, методическим исследованием, значительно дополнившим информацию о подробностях прижизненной визуализации морфологии коронарного атеросклероза. Исследования проводились с участием больных хронической стабильной КБС. У этой когорты больных требовалось не менее 2 лет для обнаружения достоверных положительных перемен в пораженной атеросклерозом КА. И только в исследовании ESTABLISH (Early statin treatment in patients with acute coronary

syndrome: demonstration of the beneficial effects on atherosclerotic lesions by serial IVUS analysis during half a year after coronary events), достоверный положительный результат впервые выявлен через 6 месяцев лечения весьма умеренной дозой (20 мг/сут.) аторвастатина [52]. В чем причины столь быстрой регрессии атероматоза при ОКС? Известно, что ОКС развивается при «уязвимых» или нестабильных бляшках. Они характеризуются тем, что их липидное ядро в основном состоит из полужидких эфиров ХС (ЭХС), легче поддающихся обратимому транспорту, чем ХС старых плотных бляшек. В таких атеромах обнаруживают классические признаки воспаления (асептического): повышение температуры, возможна отечность, нарушение функции. В настоящее время статины являются единственным эффективным средством для лечения «уязвимых» или нестабильных бляшек. Они не только способствуют обратному транспорту ЭХС, но и подавляют саму основу нестабильности – воспаление атеромы. Отток полужидких ЭХС из нестабильной атеромы и подавление воспаления требуют от статинов не только гиполипидемического эффекта, но и участия многих плеiotропных действий. Вот почему больным со всеми формами ОКС требуются немедленное назначение статинов

в стационаре и продолжение их приема как минимум в течение 12 месяцев. Именно этот период определяется наиболее прогностически опасным для больных, перенесших любые формы ОКС. Смертность в течение 12 месяцев постепенно снижается к концу года, но в целом за год превышает таковую при стабильной КБС в несколько раз.

Врачи (и авторы этой статьи) с осторожностью относятся к рекомендациям адептов высоких доз статинов, особенно аторвастатина. Исследование ESTABLISH показывает, что 20 мг/сут. аторвастатина дает у тяжелой категории больных, каковыми являются больные КБС, вполне хороший морфологический и гиполипидемический эффекты. С учетом отличных результатов исследований ASCOT-LLA и CARDS, где назначали аторвастатин в дозе 10 мг/сут., не следует ли задуматься о возможности применения малых доз аторвастатина? Приведенные результаты и соображения являются достаточным обоснованием для более дифференцированного подхода к выбору терапевтических доз препарата. Видимо, требуются новые, проспективные исследования с применением разных доз аторвастатина, а может быть, и других статинов, в одинаковых группах больных с идентичным диагнозом.

Литература

1. Statins may benefit early multiple sclerosis; <http://www.ttmed.com/cardiology>.
2. Chan KA, Andrade SE, Boies M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185-8.
3. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Simvastatin of bone formation in vitro and in rodents by statin. *Science* 1999; 286(5446): 1946-9.
4. De Sutter J, Tavemier R, De Buyere M, et al. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients. *JACC* 2000; 36: 773-5.
5. Wolozin B, Kellman W, Celesta GG, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1434-43.
6. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, et al. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1735-40.
7. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159(22): 2627-8.
8. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. A four year randomized trial. *Circulation* 1997; 1398-402.
9. Valantine HA, Schoeder JS. HMG-Co A reductase inhibitors reduce transplant coronary artery disease and mortality. Evidence for antigen-independent mechanism. *Circulation* 1997; 96(5): 1370-3.
10. Katznelson S, Kobushigawa JA. Dual roles of HMG-CoA reductase inhibitors in solid organ transplantation: lipid lowering and immunosuppression. *Kidney Int* 1995; 48: Suppl 52: 112-5.
11. Bateson MC. Simvastatin and ursodeoxycholic acid for rapid gallstone dissolution. *Lancet* 1990; 336: 1196-9.
12. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguer J-Ph, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *JACC* 2002; 34: 1020-5.
13. Lorenzo EDI, Indorf C, Perrino D, et al. HMG-CoA reductase inhibitors prevent left ventricular hypertrophy by up-regulation of Cdk4 levels. *Eur Heart J* 2000; 21(Suppl): 261.
14. Jack H, Zorberg GL, Melt SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-31.
15. Achenbach S, Ropers D, Pahle K, et al. Influence of lipid-lowering therapy on progress of coronary artery calcification. *Circulation* 2002; 106: 1077-82.
16. Liebe V. Statin therapy of calcific aortic stenosis: hype or hope? *Eur Heart J* 2006; 27:773-6.
17. Shaville DM, Takasu J, Budoff MJ, et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002; 359(9312): 1125-6.
18. Salonen R, Nyysonen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen JT. The / Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS):

- effect of pravastatin treatment on lipids oxidation resistance of lipoproteins, and atherosclerotic progression. *Am J Cardiol* 1995; 76(9): 34-9.
19. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 337(9262): 1063-8.
 20. Cipollone F, Fazia M, Lezzi M, et al. Simvastatin stabilizes atherosclerotic plaques by inhibiting cyclooxygenase dependent metalloproteinase activity. *Atherosclerosis* 2002; 3: 92.
 21. Tonkin AM, Colquhoun I, Emberson J, et al. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000; 336(9245): 1871-5.
 22. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В. и др. Влияние лова-
вастатина на динамику липидов и апопротеинов сыво-
ротки крови после максимальной физической нагрузки в
период пищевой липемии у больных ишемической болез-
нью сердца. *Кардиология* 1995; 3: 38-9.
 23. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова И.В. и др. Праваста-
тин в коррекции атерогенной экзогенно-индуцированной
постпрандиальной гиперлипидемии. *Кардиология* 2002; 7:
27-9.
 24. Перова НВ, Бубнова МГ, Аронов Д.М. Влияние ловастати-
на на концентрацию липидов и липопротеидов сыворотки
крови после алиментарной жировой нагрузки у больных
ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1993; 4: 8-10.
 25. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin
Treatment Increases Collagen Content and Decreases Lipid
Content, Inflammation, Metalloproteinases and Cell Death in
Human Carotid Plaques. *Circulation* 2001; 103: 926-33.
 26. Park JK, Mutter DN, Gueller F, et al. Dose dependent anti-in-
flammatory effects of rosuvastatin: prevention of leukocyte in-
filtration, INOS induction and collagen expression in angiotensin
II-induced nephrosclerosis. *Eur Heart J* 2003; 24(Suppl): 690.
 27. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with
elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical
trial. *Eur Heart J* 2001; 22: 2135-7.
 28. Ridker PM. Inflammatory Biomarkers. Statins and the Risk of
Stroke. *Circulation* 2002; 105: 2583-5.
 29. Sager P, Melani L, Lipka L, et al. C-reactive protein is reduced
during ezetimibe coadministration with simvastatin in patients
with primary hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003; 24(Sup-
pl): 690.
 30. Semb AG, Wan Wissen S, Ueland T, et al. Pleotropic effects of
statins. Increased central inflammatory marker CD40 ligand early
in atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients.
Eur Heart J 2003; 24(Suppl): 689.
 31. von Nieuw Amerongen CP, Vermeer MA, Negre-Aminou P, et al.
Simvastatin Improves Disturbed Endothelial Barrier Function.
Circulation 2000; 102: 2803-9.
 32. Aengevaeren NRM, Kmon AA, Stulenhoff AEH, et al. Low den-
sity lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion
in patient with hypercholesterolemia and extensive coronary ar-
tery disease. *JACC* 1998; 28: 1696-704.
 33. Ofner P. Effects of simvastatin on endothelial function of hyper-
tensive, non-hyperlipidaemic. In: 14-th International Simpo-
sium Drugs Effecting Lipid Metabolism. New York 2001; 98.
 34. Lacoste L, Lam JYT. Comparative effect of pravastatin and sim-
vastatin on platelet thrombus formation in hypercholesterolemic
patients. *JACC* 1996; 27(Suppl): 413A.
 35. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов.
Кардиология 2004; 10: 85-92.
 36. Jones PH. Comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin
Cardiol* 2003; 26(Suppl 1): 115-20.
 37. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза.
Москва «Триада» 2000; 309 с.
 38. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. 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(9364): 1149-58.
 39. Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CM, et al., for the Harvard
Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Group. "Effect
on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol
concentration in normocholesterolaemic patients". *Lancet*
1994; 344(1831): 1182-6.
 40. LIPID Study Group. "Design features and baseline characteristics
of the LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in
Ischemic Disease) Study: a randomised trial in patients with
previous acute myocardial infarction and/or unstable angina
pectoris". *Am J Cardiol* 1995; 76: 474-9.
 41. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al for the
Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol
Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin
on early recurrent ischemic events in acute coronary syndroms.
The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;
285: 1711-8.
 42. Heart Protection Study Collaborative Group "MRS/BHF Heart
Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20
536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.
Lancet 2002; 360: 23-4.
 43. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised
trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart
disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*
1994; 344: 1383-9.
 44. Athyros VG, Papageorgiou AA. Treatment with atorvastatin to
the National Cholesterol Educational Program Goal Versus
"Usual" care in secondary heart Disease Prevention. The Greek
Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (Greace)
Study. *Cur Med Res Opin* 2002; 18(4): 220-8.
 45. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus
moderate lipid lowering with statins after acute coronary
syndromes. *N Engl J Med* 2006; 350(15): 1495-504.
 46. Joint ISA – National LIPID (NLA) Symposium Report of the
TASK FORCE ON STATIN SAFETY. *Atherosclerosis* 2006;
7(3): 1-2.
 47. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Диагностика
и лечение стабильной стенокардии в Российской Федера-
ции. Международное исследование АТР-angina treatment
pattern. *Кардиология* 2003; 43(5): 9-16.
 48. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых
коронарных синдромов. Лечение и исходы в стационаре
при остром коронарном синдроме без подъемов сегментов
S-T. *Кардиология* 2003; 43: 1223-35.
 49. Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Гутковская А.А. и др. Эф-
фективность мероприятий по борьбе с факторами риска у
больных КБС, проводимых врачами первичного звена (по
результатам опросов). *РКЖ* 2006; 3: 34-40.
 50. Шальнова СА, Деев АД, Карпов ЮА от имени участников
исследования ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертензия и
ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-
кардиолога. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(2): 73-80.
 51. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS
investigators. 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(9435): 685-96.
 52. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment
in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;
110(9): 1061-8.
 53. Schuler G, Hambrecht R, Schliert G, et al. Regular physical
exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary
artery disease. *Circulation* 1992; 86(1): 1-11.

54. Niebauer J, Velich T, Hambrecht DR, et al. 6 years of intensive physical exercise and low fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92(Suppl.1): 398.
55. Levy RI, Brensike J, Epstein SE, et al. The influence of changes in lipid values induced by cholestiramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69(2): 325-37.
56. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestiramine, in the St. Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-9.
57. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DK, et al. The MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119(10): 969-76.
58. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. The CCAIT Study Group. «Effects of monotherapy with on HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68.
59. Jukema JW, Bruschke VG, van Boven RJ, et al. Effects at lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
60. Herd JA, Ballantyne ChM, Farmer JA, et al. Effect of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and coronary atherosclerosis study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-86.
61. Sacks FM, Pfeffer MD, Nove LA, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
62. Ericsson C-G, Hamsten A, Nilsson J, et al. Angiographic assessment of effect of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347(9005): 849-53.
63. Buchwald H, Matts JP, Fitch LL, et al. for the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) Group. Changes in sequential coronary arteriograms and subsequent coronary events. *JAMA* 1992; 268(11): 1429-33.
64. Nissen S, 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(9): 1071-80.
65. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis; the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1583-4.
66. Shepherd J, Gobbe SM, Ford I, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study G. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301-7.
67. Dawns JR, Beere PA, Whitney E, et al. Design and rationale of the Air Fors Texas coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 1997; 80: 287-393.

Поступила 14/08-2006