

Мифы и реальность терапии статинами

Л.Н. Малай, Б.В. Шарыкин, А.Н. Мирошниченко, В.В. Конуровский, Е.Е. Кузнецова, О.И. Васина

МСЧ УФСБ России по Хабаровскому краю. Хабаровск, Россия

Statin treatment: myths and reality

L.A. Malay, B.V. Sharykin, A.N. Miroshnichenko, V.V. Konurovsky, E.E. Kusnetsova, O.I. Vasina

Medical Center, Khabarovsk Region Federal Security Service. Khabarovsk, Russia

Цель. Оценить эффективность и переносимость препарата розувастатин у пациентов с дислипидемией, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. 40 пациентов на протяжении 12 недель принимали розувастатин в стартовой дозе 10 мг/сут. Перед включением в исследование у всех больных собрали анамнез, проводили физикальное и инструментальное обследование, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Через 4 и 12 недель давали комплексную оценку эффективности и безопасности терапии розувастатином. При недостижении целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) < 2,6 ммоль/л или ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) > 1,2 ммоль/л дозу розувастатина увеличивали до 20 мг/сут. На повторных визитах, через 4 и 12 недель от начала лечения контролировали все ранее отобранные показатели, а также приверженность лечению; отмечали нежелательные явления.

Результаты. Через 4 и 12 недель лечения розувастатином у большинства пациентов нормализовались липидный профиль, целевого уровня ХС ЛНП достигли 63 %, ХС ЛВП – 65 %, триглицеридов – 68 % пациентов. Средняя доза препарата составила 10,6 мг/сут. Была отмечена хорошая переносимость розувастатина.

Заключение. В исследовании розувастатин показал не только высокую эффективность в нормализации липидного спектра крови, но также хорошую переносимость.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, лечение, статины, эффективность и безопасность.

Aim. To assess effectiveness and tolerability of rosuvastatin treatment, as a part of primary and secondary cardiovascular prevention, in patients with high and very high cardiovascular risk and dyslipidemia.

Material and methods. Forty patients received rosuvastatin (starting dose 10 mg/d) for 12 weeks. At baseline, medical history collection, physical and instrumental examination, blood biochemical assay (creatinine, glucose, lipids, aminotransferase, bilirubin, urea levels) and general urine assay were performed. Four and 12 weeks later, complex assessment of rosuvastatin effectiveness and safety took place. If target levels of low- or high-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH, <2,6 mmol/l; HDL-CH, >1,2 mmol/l) were not achieved, rosuvastatin dose increased up to 20 mg/d. After 4 and 12 weeks, all parameters measured previously were re-assessed, including patients' complaints, therapy compliance, and adverse effects, if any.

Results. After 4 and 12 weeks of rosuvastatin treatment, lipid profile normalized in most patients, target LDL-CH, HDL-CH, and triglyceride levels were achieved in 63 %, 65 %, and 68 %, respectively. Mean rosuvastatin dose was 10,6 mg/d. The medication was well tolerated.

Conclusion. Rosuvastatin demonstrated not only high lipid-lowering effectiveness, but also good tolerability.

Key words: Atherosclerosis, dyslipoproteinemia, treatment, statins, effectiveness, safety.

Продолжающийся рост количества сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) диктует необходимость разработки новых подходов не только к их лечению, но и предупреждению. Абсолютно доказано, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в рамках первичной и вторичной профилактики эффективно уменьшает частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

В 1976г наступила новая эра в лечении гиперхолестеринемии (ГХС) и ишемической болезни сердца (ИБС), т.к. именно в этом году японский доктор Akiro Endo выделил из культуры *Penicillium citrinum* вещество компактин, который явился первым статином.

Сегодня статины – самый распространенный класс гиполипидемических препаратов. Основанием для их назначения являются не только дислипидемия (ДЛП), но и показатели сердечно-сосудистого риска. Перед кардиологами встает вопрос выбора статина и его оптимальной дозы. Особенно актуальна гиполипидемическая терапия в России, т.к. по статистике статины назначаются редко, даже при наличии соответствующих показаний, и уж совсем редко их доза титруется для достижения целевых уровней липидов.

Безопасность применения статинов находится под пристальным вниманием с 2001г после отзыва с рынка церивастатина [1]. Повышенное внимание к безопасности использования препаратов этого класса послужило основанием для возникновения сомнений у врачей по поводу приемлемости соотношения эффективности / безопасность статинов. На основании большой доказательной базы сегодня можно полностью опровергнуть некоторые из мифов, преследовавших статины на протяжении всей непростой истории их применения [2].

Миф 1. “Статины увеличивают частоту онкологических заболеваний”. Этот миф родился в 1980г, когда в исследованиях японских докторов дозы компактина (первого статина) были просто астрономическими [11] и в 200! раз превышали средние терапевтические (тогда в опытах на собаках исследователи обнаружили лимфомы кишечника). Блокирование синтеза ХС ведет к компенсаторной гипертрофии эндоплазматического ретикулаума гепатоцитов; клетки несколько напоминают атипичные (миф о возникновении рака печени). В настоящее время можно с полной уверенностью утверждать, что любой препарат из группы статинов не является канцерогенным ни у экспериментальных животных, ни у человека. Клинические исследования, в которых десятки тысяч больных получали плацебо или статин: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), HPS (Heart Protective Station), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и др., не выявили разницы в группах по частоте возникновения рака.

Миф 2. “Гепатотоксичность”. Применение любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза и более по сравнению с нормой; частота такого повышения при назначении начальных и средних доз составляет 1 %; при использовании максимальных доз 2–3 % [3]. Обычно такое повышение бывает преходящим и исчезает самостоятельно даже в тех случаях, когда применение статинов продолжается без уменьшения дозы [4]. Особенно важно отметить, что экспертная группа гепатологов США, которая оценивала это побочное действие (гепатотоксичность), сделала вывод о том, что изолированное повышение уровня аминотрансфераз не связано с острым или хроническим повреждением печени [3].

Сообщалось о нескольких случаях развития печеночной недостаточности при назначении статинов. В базе данных Системы сообщений о побочных эффектах AERS (Adverse Event reporting System) с 1999г содержится информация о развитии одного случая печеночной недостаточности на 1 млн. назначений статинов; в то же время сообщается о такой же распространенности печеночной недостаточности у лиц, не принимавших статины [4]. Более того, только 1 из 51741 больного, которому в период 1990–2002гг. была выполнена пересадка печени, принимал продаваемый в настоящее время статин (ловастатин) [3].

Более чувствительной тактикой оценки токсического влияния на печень у лиц, принимающих статины, с точки зрения членов экспертной группы по безопасности статинов Национальной ассоциации липидологов США, следует считать не периодическую оценку аминотрансфераз в крови, а постоянное наблюдение за клинически значимыми симптомами нарушения функции печени, включая желтуху, общее недомогание, повышенную утомляемость и сонливость, а при появлении таких симптомов – исследование фракций билирубина [3]. Эта же группа экспертов считает, что ни хронические заболевания печени, ни циррозы печени в стадии компенсации не должны рассматриваться в качестве противопоказаний к назначению статинов [3].

Миф 3. “Токсическое влияние на мышцы”. Прием статинов может осложниться развитием рабдомиолиза. Хотя это осложнение встречается крайне редко, ~ 1 случай на 20 тыс. пациентов [9,10], оно пугает клиницистов. Следует заметить, что такое осложнение, как желудочно-кишечное кровотечение при приеме аспирина, встречающееся с частотой 1 случай на 100 пациентов, значимо не влияет на частоту его назначения. Потенциальные причины развития токсического влияния на мышцы, возможно, различаются при применении разных статинов, и развитие этого побочного эффекта может зависеть от концентрации статина в крови, а также

от совместного использования статина с другими лекарственными средствами (например, с фибратами и препаратами, метаболизируемыми через систему цитохрома P450 3A4). Следует отметить, что розувастатин (Крестор, АстраЗенека, Великобритания) практически не взаимодействует с ферментными системами P450, в связи с чем вероятность его взаимодействия с множеством широко назначаемых препаратов (антигистаминные, противовоспалительные, противогрибковые, макролиды, антигипертензивные, сердечные гликозиды и др.) минимальна [19].

Миф 4. “Токсическое влияние на нервную систему”. В ходе выполнения крупных клинических испытаний такие опасения не подтвердились; более того, появились некоторые основания предполагать, что прием статинов положительно влияет на нарушенные функции нервной системы, в частности при болезни Альцгеймера и деменции [6–8,20].

По данным мета-анализа 58 клинических исследований, применение статинов по сравнению с плацебо снижало относительный риск развития негеморрагического инсульта на 17 % [20].

Миф 5. “Нефротоксичность”. Появление протеинурии следует рассматривать не как токсический эффект, а как проявления физиологического механизма действия статинов. Результаты мета-анализа 13 клинических исследований, в которых оценивалось влияние статинов на функцию почек, свидетельствовали о сохранении скорости клубочковой фильтрации и снижении уровня протеинурии [4,5].

Миф 6. “Снижение уровня ХС может быть опасным”. Широкомасштабные исследования статинов позволили развеять и эти опасения. Во-первых, потому что постоянство уровня внутриклеточного ХС тщательно контролируется механизмом гомеостаза посредством ЛНП-рецепторов [14]. Во-вторых, содержание ХС ЛНП в крови большинства видов животных существенно ниже тех цифр, которых можно достичь при самой агрессивной гиполипидемической терапии [18]. Многочисленные масштабные исследования статинов показали, что снижение уровня ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л не только безопасно, но и значительно уменьшает общую смертность [12,13,15–17]. Для пациентов с очень высоким риском согласно американским рекомендациям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) показано снижение уровня ХС ЛНП до 1,8 ммоль/л.

Миф 7. “Статины у женщин”. Риск ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин до наступления менопаузы гораздо меньше, чем у мужчин того же возраста. Однако после наступления менопаузы он значительно повышается и в течение последующей жизни достигает уровня, соответствующего степени риска у мужчин. Несмотря на это, врачи склонны недооценивать тяжесть состояния у женщин и недостаточно активно лечить ГХС. Клини-

ческие исследования ясно показали, что польза от приема статинов одинаковая у мужчин и женщин [17].

Миф 8. “Статины у пожилых пациентов”. До недавнего времени врачи неохотно лечили ГХС у пожилых пациентов, считая, что нет необходимости добавлять еще одну таблетку к уже имеющейся массивной терапии. Только по результатам недавно законченных исследований стало ясно, что даже пациенты > 75 лет выигрывают от терапии статинами, причем эта польза сопоставима с эффектом у молодых. Поскольку вероятность коронарных событий гораздо больше у пожилых, абсолютное число предотвращенных коронарных событий при лечении 70-летнего мужчины даже больше, чем у 60- или 50-летнего.

Таким образом, крупные исследования статинов 4S, HPS впервые доказали одинаковую пользу применения статинов у мужчин и женщин, лиц молодого и пожилого возраста, пациентов изначально с низким и высоким уровнем ХС ЛНП, с сахарным диабетом (СД) и без него. Специалисты больше не сомневаются в необходимости снижения уровня ХС крови. Итоги крупных длительных исследований утверждают преимущества раннего начала и длительной терапии статинами. Возможно, раннее и интенсивное воздействие на ГХС в 30 или 40 лет, когда имеются обратимые морфологические стадии атеросклероза и другие факторы риска, уменьшит заболеваемость ССЗ и снизит частоту ССО, а также потребность в реконструктивных операциях на сердце и сосудах.

В настоящее время, по результатам многоцентровых, рандомизированных исследований, одним из эффективных статинов является розувастатин (Крестор) [18]. Это средство имеет ряд фармакологических преимуществ. Розувастатин обладает самым длительным периодом полувыведения – 19 ч. Гиполипидемический эффект появляется уже в течение первой недели, через 2 недели достигая 90 % от максимально возможного. Наличие умеренно выраженной печеночной недостаточности не требует коррекции доз препарата. Отмечено достижение целевых уровней атерогенных фракций липидов на стартовой дозе у большинства пациентов, существенное снижение концентрации ЛНП во всем диапазоне доз – 52–63 %, значительное повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП), несомненные фармакоэкономические преимущества, а также хороший профиль безопасности. Информацию в отношении этого препарата анализировали по вдвое большему числу пациентов, чем требовалось для регистрации других статинов [19].

Клиническая эффективность розувастатина активно изучается в целой серии исследований, программа проведения которых получила название GALAXY с участием > 60 тыс. пациентов. Программа уникальна не только своей масштабностью. Не-

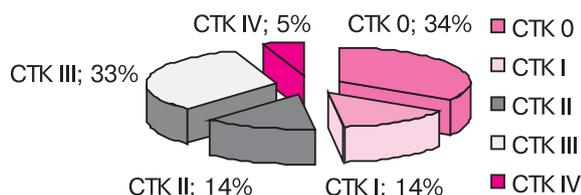


Рис. 1. Процентное соотношение пациентов в зависимости от ФК СТК

смотря на сравнительно незначительный срок применения этого препарата на практике, результатами научных работ отмечено множество позитивных свойств розувастатина не только в кардиологии, но также и в других областях медицины [18]. В настоящее время известны результаты нескольких закончившихся исследований данного проекта, в частности: MERCURY (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy I), STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden), METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin), CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure).

ASTEROID – Исследование влияния розувастатина на размер атеросклеротической бляшки коронарных артерий с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования. Это первая крупная работа, в которой было показано обратное развитие атеросклеротического процесса на фоне активной липидснижающей терапии розувастатином, чего не удалось показать при назначении других статинов [21].

В настоящее время получены первые результаты российских исследований по применению розувастатина: РОЗА (РОЗувастатин у пациентов с Артериальной гипертонией) [22] и КЭБ (Крестор, Эф-

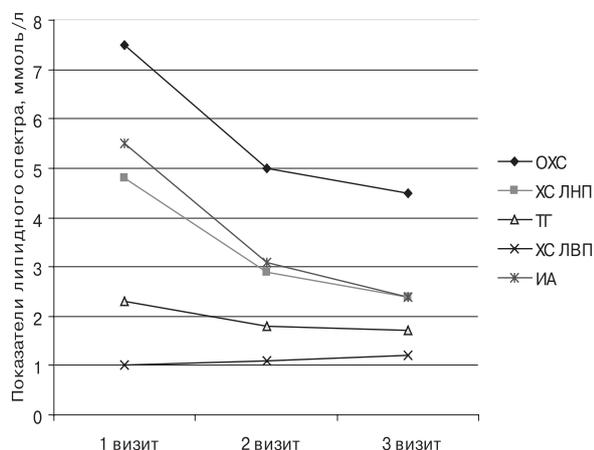


Рис. 2. Изменение показателей ЛС на фоне лечения розувастатином.

фективность, Безопасность), которые полностью подтвердили данные международных исследований [23].

Материал и методы

В исследование на базе поликлиники МСЧ УФСБ России по Хабаровскому краю были включены 40 больных в возрасте 30–75 лет, которые в течение 3 месяцев принимали препарат розувастатин (Крестор). Исследование было проспективное, несравнительное, открытое. Всем пациентам назначали розувастатин из-за нарушенных показателей липидного спектра (ЛС) крови. У всех пациентов имел место высокий или очень высокий риск развития ССО и сердечно-сосудистой смертности. 2 молодых мужчин в возрасте 30 и 35 лет принимали препарат в целях первичной профилактики ИБС. Средний возраст пациентов составил 56,8 лет, из них 2/3 были мужчины, 1/3 – женщины. Четверть больных (27 %) подвергались операциям реваскуляризации миокарда: аортокоронарное шунтирование (АКШ) или коронарная ангиопластика со стентированием.

Треть пациентов (35 %) перенесли острый инфаркт миокарда, стенокардию напряжения (СТК) I функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов имели 14 % больных, СТК II ФК – 14 %, СТК III ФК – 33 %, СТК IV ФК – 5 % (рисунок 1). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 0-IIБ стадии (классификация ОССН 2001 и Нью-йоркской ассоциации сердца – NYHA) II ФК. Средняя фракция выброса левого желудочка по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) составила 52 %. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) имели в анамнезе 14 % больных, такое же количество пациентов страдало СД 2 типа. Артериальную гипертензию регистрировали у 65,5 % пациентов. Исходно показатели ЛС составляли: общий ХС (ОХС) $7,5 \pm 0,8$ (4,6–9,8) ммоль/л, ХС ЛНП $4,8 \pm 0,8$ (2,6–7,5) ммоль/л, ХС ЛВП $1,0 \pm 0,4$ (0,6–1,9) ммоль/л, триглицериды (ТГ) $2,3 \pm 1,0$ (0,9–5,5) ммоль/л, индекс атерогенности (ИА) $5,5 \pm 1,4$ (2,4–8,9). 55 % больных имели жировую гепатоз, 34,5 % – нефропатию (на фоне мочекаменной болезни, поликистоза почек, СД. Индекс массы тела составил $28,3 \pm 4,1$ кг/м², 31 % больных курили.

Перед включением в исследование у всех пациентов собрали анамнез, провели физикальное, инструментальное обследование по показаниям: электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов, тест 6-минутной ходьбы; биохимический анализ крови – определяли содержание креатинина, глюкозы, ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, АСТ, АЛТ, билирубина, мочевины), общий анализ мочи, после чего назначали лечение розувастатином в дозе 10 мг/сут. Через 4 и 12 недель (нед.) комплексно оценивали эффективность и безопасность терапии розувастатином. При недостижении целевых уровней ХС ЛНП (< 2,6 ммоль/л) или ХС ЛВП (> 1,2 ммоль/л) доза препарата увеличивалась до 20 мг/сут. На втором через 4 нед. и повторном визите через 12 нед. от начала лечения контролировали показатели ЛС, креатинфосфокиназы (КФК), АЛТ, АСТ, креатинин, глюкозу, билирубин; общий анализ мочи; параметры, характеризующие стабильность или прогрессирование ССЗ по нозологиям; оценивали жалобы пациентов и их привержен-

ность лечению, изменения в сопутствующей терапии; отмечали нежелательные явления, если таковые имелись.

Результаты и обсуждение

Через 4 нед. лечения розувастатином произошло снижение ОХС на $-2,5 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС ЛНП на $-1,9 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,03$), ТГ на $-0,5 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,03$) и увеличение ХС ЛВП на $0,1 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,03$), что позволило снизить ИА на $-2,4 \pm 1,3$ ($p < 0,05$). От 4-й к 12-й нед. назначения розувастатина отмечалось дальнейшее снижение ОХС на $-0,5 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,03$), ТГ на $-0,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,03$), ИА на $-0,7 \pm 1,44$ ($p < 0,05$) и увеличение ХС ЛВП на $0,1 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,01$).

В ходе исследования целевого уровня ХС ЛНП достигли 63 % больных, ХС ЛВП – 65 % и ТГ – 68 % пациентов (рисунок 3).

Трем пациентам, страдающим СТК (у двоих в анамнезе АКШ) и плохо поддающейся коррекции ДЛП, пришлось увеличить дозу препарата до 20 мг/сут. для достижения целевых уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ.

Таким образом, за 12 нед. лечения розувастатином ОХС снизился с $7,0 \pm 0,8$ до $4,5 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС ЛНП с $4,8 \pm 0,8$ до $2,4 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,03$), ТГ с $2,3 \pm 1,0$ до $1,7 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,03$), а ХС ЛВП увеличился с $1,0 \pm 0,4$ до $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,01$), что позволило ИА уменьшиться с $5,5 \pm 1,4$ до $2,4 \pm 1,3$ ($p < 0,03$) и нормализовать ЛС у большинства пациентов (рисунок 2).

Статистически значимые изменения в содержании креатинина, билирубина, глюкозы крови, протеинурии за время наблюдения отсутствовали. Ни у одного пациента не регистрировалось повышение ферментов крови более чем в 3 раза, что не требовало отмены препарата и/или специального лечения; не потребовалась коррекция доз и базисной терапии ССЗ у пациентов из-за сочетанного приема других лекарственных средств с розувастатином.

Переносимость лечения розувастатином у большинства пациентов была хорошей, нежелательные явления отмечены у 2 человек (5 %) – боли в мышцах и суставах без увеличения КФК крови, которые самостоятельно прошли в течение недели.

В конце исследования пациентам предлагали оценить по 10-балльной шкале переносимость препарата, а докторам его эффективность (по достижению целевых уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ,

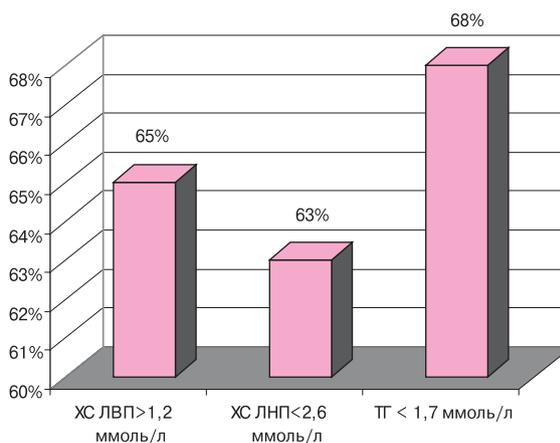


Рис. 3. Достижение целевых уровней ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ через 12 недель на фоне лечения розувастатином.

ИА). Хорошую и очень хорошую переносимость розувастатина отметили 86 % больных. Согласно опросу врачей, эффективность препарата в 93 % случаев оказалась хорошей и очень хорошей.

Средняя доза розувастатина в наблюдении составила 10,6 мг/сут., а приверженность лечению была высокой – 94 %. У большинства пациентов для нормализации ЛС требовалось применение розувастатина в дозе 10 мг/сут. Именно с этой дозы лучше начинать лечение розувастатином у всех больных, а в случае необходимости через месяц корректировать дозы розувастатина как в сторону уменьшения, так и увеличения.

Заключение

Таким образом, статины являются не только общепризнанными и неоспоримыми средствами для лечения и профилактики атеросклероза и связанных с ним осложнений, а также самыми удобными для пациентов и хорошо переносимыми среди всех гиполипидемических средств. Клиническую эффективность их трудно переоценить. Благодаря статинам, в арсенале у кардиологов наряду с β -адреноблокаторами, аспирином, тромболитиками и ИАПФ появилось еще одно эффективное средство для сокращения кардиологической и общей смертности у бесперспективных (как это считалось до 80-х годов прошлого столетия) больных с коронарным, церебральным и периферическим атеросклерозом.

С открытием и внедрением в клиническую практику статинов получен достаточно эффективный и безопасный класс лекарственных средств для лечения и профилактики ССЗ.

Литература

1. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis [letter]. *N Engl J Med* 2002; 346: 539–40.
2. Gotto AMG Jr. Statins, cardiovascular disease, and safety. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 3C-5.
3. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 77C-81.
4. Law M, Rudniska AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 6C-26.
5. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL, for the Lipids and Renal Disease Progression Meta-analysis Study Group. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260–9.
6. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 753–7.
7. Zamrini E, McGwin G, Roseman LM. Association between statin use and Alzheimer disease. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 94–8.
8. Jick H, Zoenberg GL, Jick S, et al. Statins and risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627–31.
9. Jacobson TA. Statin safety: lessons from New Drug Applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 44C-51.
10. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Reserch. Approval Package for Application Number 21–366.
11. Yamamoto A, Sudo H, and Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1980; 35: 259–66.
12. 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.
13. Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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: 1267–78.
14. Brown MS and Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34–47.
15. MRS/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J med* 1995; 333: 1301–7.
17. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
18. Джаиани Н.А., Ильина Е.В., Терещенко С.Н. Современные аспекты применения статинов при остром инфаркте миокарда. *Сердце* 2007; 6(2): 85–8.
19. Затеишиков Д.А. Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом. *Фарматека* 2004; 14: 12–8.
20. Рекомендации рабочей группы по безопасности статинов национальной ассоциации липидологов США. *Доказат кардиол* 2007; 1: 40–7.
21. Nissen S et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556-1565.
22. И.Е.Чазова, В.В.Кухарчук, Л.Г.Ратова и др. Возможности гиполлипидемической терапии больных артериальной гипертонией(по результатам программы "РОЗА" – РОЗуастатин у пациентов с Артериальной гипертонией. *Системные гипертензии* 2007; 2:3-6.
23. Мареев В. Ю., Даниелян М. О. Крестор: Эффективность и Безопасность у больных ишемической болезнью сердца (дизайн и основные результаты исследования КЭБ). *Сердце* 2008; 7(1): 65-70.

Поступила 05/03–2008