

Доказательная база аторвастатина — пятнадцать лет спустя

А.В. Сусеков*, Н.В. Хохлова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Atorvastatin: evidence base 15 years later

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

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Research Complex. Moscow, Russia

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы широко используются для первичной и вторичной профилактики атеросклероза более 30 лет. Доказательная база статинов насчитывает десятки рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых участвовали несколько сотен тысяч пациентов. По данным последних мета-анализов, при снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 1 ммоль/л при терапии статинами, сердечно-сосудистый риск снижается на 0,8 %. Аторвастатин (Липримар®) — современный синтетический статин, хорошо изучен в ряде РКИ за последние 15 лет. Хорошие эффективность и переносимость получены в РКИ у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом (ОКС), сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией. В ряде сравнительных исследований с другими статинами при лечении аторвастатином 10–80 мг/сут. получено снижение уровня ХС ЛНП до 53 % от исходных значений. Эта терапия хорошо переносилась больными. По сравнению с плацебо, количество случаев повышения активности трансаминаз печени на дозе аторвастатина 10 мг/сут. не превышало 0,1 %, 80 мг/сут. — 0,6 %. Доказательная база аторвастатина, особенно исследования у больных с ОКС, в дозе 80 мг/сут. послужила основой для формирования современных научных рекомендаций и снижения целевых уровней ХС ЛНП до 2 ммоль/л. В настоящее время аторвастатин является самым назначаемым статином в большинстве развитых и развивающихся стран. Повышение стартовых доз аторвастатина и назначение высоких доз этого препарата (40–80 мг/сут.) позволяют улучшить качество лечения и послужат одной из основных мер снижения высокой сердечно-сосудистой смертности в России.

Ключевые слова: аторвастатин, статины, доказательная база, эффективность, безопасность, высокие дозы.

HMG-CoA inhibitors have been widely used in primary and secondary prevention of atherosclerosis for more than 30 years. The evidence base for statins includes dozens of randomized clinical trials (RCT), involving hundreds of thousands patients. According to the results of the latest meta-analyses, reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) level by 1 mmol/l in statin-treated patients could decrease cardiovascular risk by 0,8 %.

Atorvastatin (Lipimar®) is a modern synthetic statin, which has been thoroughly studied in several RCTs over the last 15 years. These trials demonstrated its effectiveness and tolerability in patients with chronic coronary heart disease, acute coronary syndrome (ACS), Type 2 diabetes mellitus, and arterial hypertension. In the studies comparing atorvastatin (10–80 mg/d) to other statins, baseline LDL-CH levels were reduced by 53 % in atorvastatin-treated patients. Atorvastatin therapy was also well tolerated. Compared to placebo, atorvastatin therapy in the dose of 10 and 80 mg/d was associated with the incidence of hepatic transaminase elevation of 0,1 % and 0,6 %, respectively.

This evidence base (in particular, the results of the trials on 80 mg/d atorvastatin therapy in ACS patients) has been a cornerstone of modern clinical guidelines, recommending target LDL-CH levels of 2 mmol/l.

Currently, atorvastatin is the most widely prescribed statin in the majority of both developed and developing countries. Increasing initial dose and prescribing high-dose atorvastatin therapy (40–80 mg/d) could facilitate an improvement in treatment quality and a reduction in high levels of cardiovascular mortality in Russia.

Key words: Atorvastatin, statins, evidence base, effectiveness, safety, high doses.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: asus99@mail.ru

Тел.: +7(495) 414-69-96

[Сусеков А.В. (*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Хохлова Н.В. — аспирант отдела].

Атеросклероз и его основные осложнения: инфаркт (ИМ), инсульт (МИ), ишемия нижних конечностей, является важной медико-социальной проблемой развитых и развивающихся стран, включая Российскую Федерацию (РФ). По данным эпидемиологических исследований, сердечно-сосудистая смертность в РФ остается высокой и составляет ~ 800 случаев на 100 тыс. населения. Ингибиторы ГМГ-КО-А редуктазы (статины) в дозах 20-40 мг/сут. в соответствии с международными и российскими рекомендациями — обязательный компонент первичной и вторичной профилактики больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и атеросклерозом [1,2]. В 2004г по результатам крупных исследований со статинами HPS (Heart Protective Statin), PROVE-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis Myocardial Infarction 22), ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm), PROVE-IT было опубликовано дополнение к американским рекомендациям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) 2001 [3]. В них американские эксперты выделили группу (гр.) очень высокого риска осложнений атеросклероза, например, пациенты с плохо контролируемые факторами риска (ФР), с острым коронарным синдромом (ОКС), для которых были предложены две стратегии по снижению уровня “плохого” холестерина (ХС). Первый (традиционный) подход — достижение (и поддержание) уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) < 2 ммоль/л; альтернативная стратегия — в случаях, когда достичь целевого уровня ЛНП не представляется возможным, ХС ЛНП не менее чем на 30-40 % от исходных значений. Позднее, в 2007г международные эксперты США и Европы пришли к единому мнению, что целевые уровни ХС ЛНП у больных очень высокого риска осложнений атеросклероза не должны превышать 1,8 (в США) и 2,0 ммоль/л (Европейские страны) [4].

В результате достаточно быстрой “эволюции” клинических рекомендаций за последнее десятилетие, выхода в 2009г радикальных Канадских рекомендаций [5] и мировых тенденций к снижению целевых уровней липидов, появилось правило — “чем меньше ХС ЛНП, тем лучше”, что неразрывно связано с результатами контролируемых, клинических исследований с применением права-, симва- и аторвастатина, проведенных за последние 15-20 лет [6, 10-24].

Большое значение среди многочисленных исследований со статинами имеют плацебо-контролируемые и сравнительные исследования с оригинальным аторвастатином — (Липримар®, Пфайзер Эйч.СИ-Пи, США).

Настоящий литературный обзор посвящен обсуждению результатов ключевых исследований с Липримаром®, проведенных во всем мире с 1995г; а также в свете “заключения Экспертного Совета ВНОК, НОА и РосОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике” (9 ноября 2010г, Москва) [РФК, КВиТ, 2011, в печати].

Особое внимание будет уделено принципам и алгоритмам интенсивной (“агрессивной”) липид-снижающей терапии (ЛСТ), в формировании которых существенная роль принадлежит первым контролируемым исследованиям с аторвастатином 80 мг/сут. [13-17, 19-24, 26].

Гиполипидемическая эффективность аторвастатина, сравнительные исследования

Аторвастатин (Липримар®) полностью синтетический статин третьей генерации — наиболее часто назнача-

емый статин в мире, хорошо изучен из всего класса ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы. Первая работа [25] о хорошем эффекте на липиды аторвастатина 10-80 мг/сут. появилась в 1995г. В начале прошлого десятилетия был опубликован ряд статей, посвященных результатам сравнительных и титрационных исследований ACCESS (Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study), ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis), CHALLENGE, CURVES (Comparative study of HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus Equivalent dose strengths of Statins), NASDAC (New atorvastatin Starting Doses: A Comparison), Pediatric Study и др.

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

Изучению сравнительной эффективности аторвастатина с другими ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы (кроме розувастатина, не зарегистрированного на тот момент) было посвящено еще несколько исследований, включая ACCESS [29] — достижение целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями NCEP ATP III; ASSET — изучение эффективности и безопасности аторвастатина 10-80 мг/сут. [30]; CHALLENGE [31] — сравнение гиполипидемической эффективности аторва- и симвастатина в дозах 10 и 20 и 80 и 80 мг/сут., соответственно, и NASDAC [33] — гиполипидемическая эффективность стартовых доз аторвастатина 10-80 мг без титрации в течении 8 нед. [Data on file, Pfizer Inc.2002].

В исследовании CHALLENGE участвовали 1732 пациента из 60 центров, в возрасте 18-80 лет, которые были рандомизированы на прием аторвастатина и симвастатина в начальных — 10 мг и 20 мг/сут., соответственно, и максимальных дозах — по 80 мг/сут. В исследовании изучалась динамика уровня ХС ЛНП через 6 нед. лечения. У пациентов, принимавших аторвастатин 10 мг/сут., значимо снизился уровень ХС ЛНП по сравнению с пациентами, принимавшими симвастатин 20 мг/сут. — на 37,1 % по сравнению с 35,4 %, соответственно ($p<0,025$). При приеме аторвастатина 80 мг/сут. и симвастатина 80 мг/сут. было отмечено достоверное снижение уровня ХС ЛНП на 53,4 % и 46,7 %, соответственно. В этом исследовании лечение всеми статинами способствовало достоверному доза-зависимому снижению уровня триглицеридов (ТГ) по сравнению с исходными значениями ($p<0,001$).

В другом двойном слепом, рандомизированном, многоцентровом исследовании NASDAC сравнивалась эффективность и безопасность применения аторвастатина в стартовых дозах 10, 20, 40, 80 мг/сут., без титрации. В нем участвовали 919 больных с дислипидемией (ДЛП) из 51 центра США. Больные были рандомизированы на 4 гр. лечения аторвастатином: 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг/сут. На 8 нед. терапии снижение уровня ХС ЛНП в этих гр. составило 35,7 %, 42,2 %, 48,6 % и 52,2 %, соответственно ($p<0,01$). На всех дозах максимальное снижение

Таблица 1

Гиполипидемическая эффективность разных статинов в соответствии с коэффициентом IC₅₀

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

уровня ХС ЛНП было отмечено к 4 нед. лечения, которое продолжилось до 8 нед.

По-видимому, при оценке влияния статинов на показатели общего ХС (ОХС), ТГ и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) более корректно ссылаться не на отдельные исследования, а на результаты мета-анализов [32,34]. В частности, в мета-анализе 164 рандомизированных исследований (n=38303) указано, что средний процент снижения ХС ЛНП от исходных значений при лечении аторвастатином 5 мг/сут. составил 31 %, 10 мг/сут. — 37 %, 20 мг/сут. — 43 %, 40 мг/сут. — 49 % и 80 мг/сут. — 55 %, розувастатина 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг — 38 %, 43 %, 48 %, 53 % и 58 %, соответственно [34].

Таким образом, явных преимуществ в относительном снижении ХС ЛНП между двумя синтетическими статинами аторвастатином и розувастатином получено не было.

Вместе с тем, специалисты в области гиполипидемической терапии при определении доза-эквивалентности статинов в большей степени ориентируются на показатель IC₅₀, который характеризует количество статина, необходимого для ингибирования 50 % активности ГМГ-Ко-А редуктазы в клеточной культуре (таблица 1) [35,36].

Ретроспективный анализ исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [27] продемонстрировал, что индивидуальный гиполипидемический ответ на стартовую дозу статина может сильно варьировать; при лечении 10 мг/сут. аторвастатина снижение уровня ХС ЛНП составило от 5 % до ~ 60 % [7]. Это обстоятельство наряду с тенденциями в снижении целевых уровней липидов у больных ИБС является одним из веских обоснований повышения доз статинов в клинической практике. Для аторвастатина такой новой стартовой дозой может быть 20 мг/сут. Известно, что в условиях повседневной клинической практики гиполипидемическая эффективность статинов несколько ниже, чем в специально организованных рандомизированных исследованиях. По результатам вторичного анализа базы данных VOYAGER (n=32258), снижение уровня ХС ЛНП при лечении розувастатина 5-40 мг/сут. было в диапазоне 39-55 %, у больных, принимавших аторвастатин 10-80 мг/сут., — 36-50 % [9].

О влиянии терапии Липримаром® на другие параметры липидного спектра — ТГ и ХС ЛВП, можно судить по результатам классических сравнительных исследований, прежде всего STELLAR и CURVES [6,27]. В исследовании STELLAR в мг-эквивалентных дозах снижение уровня ТГ у больных, принимавших розувастатин 10-40 мг/сут. и аторвастатин 10-80 мг/сут., было практически одинаковым (таблица 2). Ранее было показано, что влияние статинов на уровень ТГ зависит от их исходного уровня и не носит доза-зависимый характер.

Основной гиполипидемический эффект статинов — снижение уровня “плохого” ХС. Повышение уровня ХС ЛВП на фоне такого лечения весьма желательный эффект статинов. По данным ретроспективного анализа регрессионных исследований с использованием внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ), снижение ХС ЛНП и повышение ХС ЛВП увеличивает шансы на обратное развитие (регрессию) атеросклероза [8]. Влияние статинов на уровень ХС ЛВП, носит, по-видимому, вторичный характер, и может быть обусловлено либо относительным повышением “хорошего” ХС при снижении уровня ХС ЛНП, либо ингибированием белка, переносящего эфиры ХС. В клинических исследованиях была продемонстрирована возможность аторвастатина повышать уровень ХС ЛВП на 7-10 % [28]. В ранее упоминавшемся мета-анализе (164 исследований) [35] влияние всех статинов на повышение содержания ХС ЛВП в среднем составило 0,08 ммоль/л в абсолютном исчислении (~ 8 %), и этот эффект не зависел от дозы препарата.

В исследовании ACTFAST (The Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration) изучали достижение целевых уровней ХС ЛНП на разных дозах оригинального аторвастатина 10-80 мг/сут. у 2117 больных ИБС и высокого риска. Установлено, что у пациентов с исходно низким уровнем ХС ЛВП (<1,03 ммоль/л) отмечается достоверное повышение уровня этого класса липопротеинов на 7 % (10 мг/сут.), 7,2 % (20 мг/сут.), 8,7 % (40 мг/сут.) и на 8,1 % (80 мг/сут.), в то время как у лиц с нормальным или повышенным уровнем ХС ЛВП такого эффекта не наблюдается. В часто цитируемом сравнительном исследовании CURVES [6], где сравнивалось влияние статинов на липидный спектр. Средние исходные показатели

Таблица 2

Влияние терапии розува- и аторвастатином на уровни ТГ [27]

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

ХС ЛВП были существенно выше нормы (1,28–1,37 ммоль/л), соответственно, влияние монотерапии аторвастатином 10–80 мг/сут. на этот показатель было весьма умеренное, в среднем ~ 5 %. В мета-анализе, посвященном роли ХС ЛВП в снижении смертности, указано, что статины, в среднем, повышают уровень ХС ЛВП на 1,6 % — 62 исследования (n=157151) [37].

По данным литературы, уровень ХС ЛВП не совсем точно отражает состояние обратного транспорта ХС у человека и функционирование ЛВП, лучше использовать уровень антиатерогенного белка АпоА-1 [37]. Кроме того, исследования с первыми ингибиторами белка, переносящего эфиры ХС (СЕТР) — торсетрапибом, показало, что повышение уровня ХС ЛВП может повлиять негативно [39]. В настоящее время идут клинические исследования с СЕТР-ингибиторами нового поколения — ацетрапибом и дальсетрапибом. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Клинические исследования аторвастатина в различных группах больных

Аторвастатин в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с сахарным диабетом (СД), ИБС и артериальной гипертензией (АГ)

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

CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) [16] мультицентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 2838 пациентов с СД и наличием не менее одного ФР ИБС: АГ, курение, микроальбуминурия (МАУ), ретинопатия. При соответствии критериям включения пациенты были рандомизированы в гр. аторвастатина 10 мг/сут. или плацебо. Необходимо отметить, что в исследование включали пациентов с исходно невысоким уровнем ХС ЛНП $\leq 4,14$ ммоль/л.

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

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

Применение аторвастатина сопровождалось достоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки. В гр. аторвастатина относительный риск инсультов (МИ) был ниже на 48 %, частота ОКС на 36 %, частота реваскуляризации на 31 %. Таким образом, положительное влияние аторвастатина у пациентов с СД 2 типа (СД-2) и ФР ИБС проявляется не только при повышенном уровне ХС ЛНП, но и при уровне ХС ЛНП еще недавно считавшимся целевым.

В исследовании ASCOT-LLA [15] приняли участие 19342 пациента в возрасте 40–79 лет с гипертонической болезнью (ГБ), а также еще несколькими ФР. Содержание ОХС при включении составляло $\leq 6,5$ ммоль/л. Пациенты были рандомизированы в гр. аторвастатина 10 мг/сут. или гр. плацебо. Исследование прекращено через 3,3 года (планируемая продолжительность 5 лет).

Выводы: через 1 год приема препарата уровень ОХС снизился на 1,3 ммоль/л, а через 3 года еще на 1,1 ммоль/л.

За время наблюдения частота наступления первичной конечной точки фатального/нефатального ИМ снизилась на 36 % ($p=0,0005$), число реваскуляризаций на 21 %, частота МИ на 27 %, смерти от любой причины (ОС) на 13 %. В обеих гр. исследования не зафиксировано различий по частоте наступления серьезных побочных эффектов (ПЭ), а также значимого повышения концентрации печеночных ферментов.

DALI [17] (The Diabetes Atorvastatin Lipid) — двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Известно, характерной особенностью липидного спектра пациентов с СД-2 является гипертриглицеридемия (ГТГ) и снижение уровня ХС ЛВП. В этом небольшом исследовании проверялась гипотеза, что снижение содержания ТГ у больных СД-2 может быть эффективным методом в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В исследование включены 217 пациентов с СД-2 и уровнем ТГ 1,5–6,0 ммоль/л. Пациенты рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг/сут. и 10 мг/сут.

Выводы: В обеих гр. — аторвастатина 80 мг/сут. и 10 мг/сут. отмечалось значительное снижение уровня ТГ крови на 35 % и 25 %, соответственно ($p<0,001$). В гр. аторвастатина 80 мг/сут. отмечалось увеличение ХС ЛВП на 5 %, снижение ОХС на 40 %, ХС ЛНП на 52 %, апо В на 40 %. ПЭ приема препарата были сопоставимы в обеих гр. Таким образом, назначение аторвастатина ведет к значимому снижению ТГ у пациентов с СД-2.

Применение аторвастатина у пациентов с ОКС

В рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention) оценивали эффект назначения 80 мг аторвастатина за 12 ч перед эндоваскулярным вмешательством и 40 мг периоперационно, по сравнению с плацебо у 171 пациента с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST/нестабильной стенокардией (НС). Конечной точкой являлось развитие ИМ, смерть, необходимость в повторном эндоваскулярном вмешательстве в течение 30 сут. после завершения исследования. Первичная конечная точка наступила в 5 % и 17 % в гр. аторвастатина и плацебо, соответственно ($p=0,01$). В большей степени, эта разница наблюдалась за счет уменьшения случаев развития ИМ (5 % vs 15 % в гр. аторвастатина и плацебо, соответственно).

Таким образом, назначение высоких доз аторвастатина перед ранним инвазивным вмешательством, приводит к уменьшению риска развития основных ССО на 88 % — ОШ 0,12, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,05 to 0,50 ($p=0,004$), и, следовательно, может улучшать клинический исход у пациентов с ОКС.

В рандомизированное, двойное слепое исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [11] включали пациентов (n= 3086) с ОКС (НС или острым ИМ $\downarrow$ ST). Пациенты были рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг или плацебо в первые 24–96 ч после госпитализации. Первичными конечными точками являлась смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с проведением реанимационных мероприятий или возобновление эпизодов ишемии миокарда, требующей повторной госпитализации. При анализе результатов исследования в гр. аторвастатина отмечалось снижение частоты наступления первичной конечной точки на 16 %. Таким образом, интенсивная терапия аторвастатином, начатая через 24–96 ч после госпитализации

у пациентов с ОКС, уменьшала частоту повторных ишемических событий в течение последующих 16 нед., в основном, за счет уменьшения случаев повторной госпитализации.

В исследование PROVE IT-TIMI 22 [22] включены 4162 пациента с ОКС, которые были рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг/сут. и правастатина 40 мг/сут. в течение 10 сут. после манифестации ОКС. При анализе выявлено, что частота наступления первичной конечной точки (ОС, ИМ, реваскуляризация коронарных артерий и МИ) в гр. аторвастатина было на 16 % меньше, чем в гр. правастатина. За время наблюдения в гр. правастатина средний уровень ХС ЛНП составил 2,46 ммоль/л и 1,6 ммоль/л в гр. аторвастатина ($p < 0,001$). Таким образом, аторвастатин является более интенсивным липид-снижающим препаратом (ЛСП) в уменьшении риска повторных ишемических событий у пациентов с ОКС.

Применение аторвастатина при хронической ИБС

Пациенты с хронической ИБС, согласно международным рекомендациям по лечению таких больных, должны обязательно получать лечение статинами с достижением и поддержанием уровня ХС ЛНП не > 2 ммоль/л. В мировой научной литературе достаточно данных по хорошей гиполипидемической эффективности, переносимости и снижению ССО при лечении аторвастатином 10 мг/сут. Основной целью исследования ALLIANCE (The Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Event) [48] было изучение эффективности целевого уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л (NCEP ATP III) при “агрессивной” ЛСТ аторвастатином (титрация от 10 мг до 80 мг/сут. Липримара®; средняя доза в гр. агрессивной ЛСТ — 40,5 мг/сут.) по сравнению со стандартным лечением 2442 больных с документированной ИБС и гиперлипидемией (ГЛП). Первичной конечной точкой исследования было время до первого сердечно-сосудистого события (ССО). Среднее снижение уровня ХС ЛНП на фоне терапии аторвастатином 40 мг/сут. было 34,3 %, при стандартном лечении — 23,3 % ($p < 0,0001$). Преимущество “агрессивного” подхода, согласно результатам исследования ALLIANCE, выразалось в 17 % снижении частоты ССО по сравнению с контрольной гр.

В другом открытом, рандомизированном исследовании GREACE [19] сравнивалась гиполипидемическая эффективность аторвастатина в возрастающих дозах (10–80 мг/сут., средняя доза 24 мг/сут.) с обычной терапией на повторные осложнения у больных с документированной ИБС. В ходе 3-месячного наблюдения в исследовании GREACE уровень ХС ЛНП в гр. активного лечения аторвастатином в средней дозе 24 мг/сут. был 2,6 ммоль/л, у больных, получающих обычную терапию — 4,4 ммоль/л. “Агрессивная” ЛСТ аторвастатином сопровождалась существенным улучшением прогноза — снижением ОС на 43 %, смертности от ИБС — на 47 %, случаев НС — на 52 % и др.

Результаты самого крупного ($n=10001$) исследования TNT (Treating to New Target), у больных с документированной стабильной ИБС с применением аторвастатина были опубликованы в 2005г [24]. Больные ИБС были рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг/сут. и 10 мг/сут. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, реанимационные мероприятия после остановки сердца, а также фатальный или нефатальный МИ. В гр. аторвастатина 80 мг/сут. отмечалось снижение частоты

наступления первичной конечной точки на 2,2 % и снижение общего риска на 22 % (ОШ 0,78; 95 % ДИ 0,69–0,89; $p < 0,001$), при этом между обеими гр. не отмечалось значимой разницы в ОС.

В проспективном, рандомизированном, открытом, слепом исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) проверялась гипотеза, что более интенсивное снижение ХС ЛНП на фоне длительной терапии будет способствовать улучшению прогноза у пациентов со стабильной ИБС и перенесенным ИМ ($n=8888$). Первичной конечной точкой являлись смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, реанимационные мероприятия, вследствие остановки сердца. Пациенты были рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг/сут. и симвастатина 20 мг/сут. При анализе, в гр. аторвастатина частота наступления смерти от сердечно-сосудистых причин и острого ИМ была ниже на 11 % — ОШ 0,89; 95 % ДИ; 0,78–1,01; ($p=0,07$) в сравнении с гр. симвастатина.

В гр. аторвастатина выявлено достоверное снижение количества нефатальных ИМ и вторичных комбинированных конечных точек — любые ССС.

Таким образом, при лечении статинами больных стабильной ИБС может быть использован положительный клинический опыт и результаты исследований ALLIANCE, GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary — heart-disease Evaluation), TNT, IDEAL. Для российской клинической практики особенно важны результаты исследований GREACE и ALLIANCE, в которых использовались дозы Липримара® 20 и 40 мг/сут., соответственно.

Сравнение эффективности аторвастатина 80 мг/сут. с результатами операцией реваскуляризации коронарных артерий (КА)

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

Аторвастатин в терапии МИ/транзиторных ишемических атак (ТИА)

В исследовании SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [21] принимал участие 4731 пациент с перенесенным МИ или ТИА в течение 6 мес. до начала исследования и без документированной ИБС. Пациенты были рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг/сут. или плацебо. Первичной конечной точкой являлся фатальный или нефатальный МИ. По результатам исследования, абсолютное уменьшение 5-летнего риска ССС составило 3,5 %. Отмечалось снижение частоты ишемических МИ — 11,2 % и 13,1 % в гр. аторвастатина и плацебо, соответственно, а также небольшое увеличение частоты геморрагических МИ — 55 и 33 случая в гр. аторвастатина и плацебо, соответственно. Таким образом, применение высоких доз аторвастатина значительно уменьшает частоту развития повторных ишемических МИ и ССС.

Таким образом, выгодные преимущества аторвастатина (Липримара®) — “критическая масса” результатов исследований, проведенных в специальных популяциях — АГ, СД-2, ОКС, семейная ГЛП и др. Ретроспективные анализы этих исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость аторвастатина у больных с пограничными гиперферментемиями (вторичный анализ исследования GREACE), а также в подгруппе больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) из исследования TNT [24].

Безопасность терапии аторвастатином

Ингибиторы ГМГ-Ко А редуктазы — наиболее хорошо изученный класс препаратов во всем мире, и дискуссии по безопасности этого класса лекарственных препаратов уже давно закрыты. Вместе с тем, по данным различных наблюдательных исследований и анкетирования, многие российские врачи не назначают статины именно по соображениям безопасности. Липримар® — наиболее хорошо изученный статин, о чем свидетельствуют результаты многочисленных, рандомизированных исследований, ретроспективные анализы баз данных пациентов и мета-анализы [32,34,41]. В 2006г были опубликованы результаты по безопасности лечения аторвастатином 10-80 мг/сут. по данным 49 клинических исследований у 14236 пациентов [41]. В этом мета-анализе 30 % пациентов получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут. > 1 года, и > 34 % в дозе 10 мг/сут. Частота ПЭ была одинаковой в подгруппах больных, получавших аторвастатин 10 и 80 мг/сут. (таблица 2). Частота отмены аторвастатина из-за ПЭ, связанных с лечением, была редка и для гр. больных, получавших 10 мг/сут., составила 2,4 %, 80 мг/сут. — 1,8 %, в гр. плацебо частота прекращения лечения по той же причине составила 1,2 %. Частота серьезных, нефатальных ПЭ для этих гр. составили 6,2 %, 8 % и 5,6 %, соответственно; статистической разницы между гр. отмечено не было. В таблице 3 представлена частота ПЭ в гр. больных, получавших плацебо и аторвастатин в дозах 10 мг/сут. и 80 мг/сут., соответственно.

Самыми частыми несерьезными ПЭ при лечении 10 мг/сут. и 80 мг/сут. аторвастатина были проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем одинаково редко на дозе 10 и 80 мг/сут. Аналогично, миалгии были крайне редки во всех трех гр.; повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) > 10 верхних пределов нормы (ВПН) было лишь у 2 пациентов (0,06 %) на дозе аторвастатина 80 мг/сут. Безопасность лечения

Липримаром® в дозе 80 мг/сут. была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с “твердыми” конечными точками MIRACL, PROVE-TIMI 22, IDEAL, TNT и т. д. [11-27]. В этих РКИ участвовали > 17 тыс. пациентов, период активного лечения варьировал от 16 нед. до 4,8 лет. Снижение ССР в этих исследованиях составило 11-16 %, при хорошей переносимости и безопасности. Наиболее частый ПЭ терапии статинами — миопатия, варьировал от 0 % в MIRACL и AVERT до 4,8 % в исследовании TNT (таблица 4).

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

Аторвастатин преимущественно метаболизируется в печени через систему цитохромов P450 3A4 и экскретируется с желчью. Только 2 % аторвастатина и его метаболитов экскретируется с почками, поэтому нет необходимости корректировать дозу препарата у пациентов с ХПН, включая тех, у кого скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,75 м². Безопасность и хорошая переносимость лечения аторвастатином была продемонстрирована в исследованиях, в которых участвовали пациенты с прогрессирующей диабетической ретинопатией PLANET-I (Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients With Progressive Renal Disease) и прогрессирующей ХПН недиабетической этиологии (PLANET II). В исследовании PLANET I к 52 нед. терапии, в гр. больных на терапии аторвастатином было отмечено достоверное снижение степени экскреции МАУ на 17,7 %, при лечении розувастатином 20/40 мг/сут. — на 16 %. Лечение начальными дозами розувастатина 10 мг/сут. — снижения экскреции альбумина отмечено не было. Снижение СКФ при лечении розувастатином 10 мг/сут. составило 3,7 мл/мин, на дозе 20/40 мг/сут. — 7,2 мл/мин (p<0,01), данных по аторвастатину в исследовании не предоставлено. В исследовании PLANET II к 52 нед наблюдения у пациентов с умеренной ГЛП и умеренной протеинурией СКФ в большей степени снижалась при лечении высокими дозами розувастатина 20/40 мг/сут. (-3,3 мл/мин), чем при высоких дозах аторвастатина 40/80 мг/сут.

По фармакодинамическим параметрам существует повышенный риск развития миопатии при одновременном назначении аторвастатина и препаратов, метаболизирующихся через CYP3A4 (интраконазол, кларитромицин, ритоавир), а также с циклоспорином и фибратами.

Таким образом, к настоящему времени накоплен большой клинический опыт применения и достаточно научных данных, подтверждающих хорошую переносимость и безопасность приема Липримара® по всему диапазону доз от 10- и 80 мг/сут. [42,43,47]. В повседневной клинической практике в основном используются дозы 10, 20 и 40 мг/сут. Частота отмены аторвастатина из-за ПЭ на этих дозах ≤ 2 %; серьезных ПЭ, связанных с лечением, — 0,5 %, а повышение активности АЛТ/АСТ > 3 ВПН и КФК > 10 ВПН встречается не чаще 0,6 % и 0,06 %,

Таблица 3

Частота ПЭ, связанных с терапией аторвастатином 10 и 80 мг/сут. Адаптировано с изменениями [44]

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

соответственно. С учетом того, что в мировой клинической практике доказан хороший профиль переносимости и безопасности высоких доз аторвастатина (80-160 мг/сут.), врачи в повседневной клинической практике должны более широко и решительно назначать Липримар® в дозах 20 и 40 мг/сут.

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

Хорошо известно, что впервые возможность достоверного снижения ОС и сердечно-сосудистой смертности на терапии статинами было продемонстрировано в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) в 1994г [12]. С тех пор было запланировано и проведено большое количество клинических исследований статинов с “твердыми” конечными точками. За последние 15 лет результаты этих исследований существенно повлияли на формирование и “эволюцию” международных рекомендаций по ведению больных ДЛП и атеросклерозом [1]. В конце семидесятых годов прошлого столетия результаты исследований Framingham Study, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial), Coronary Drug Project, Helsinki Heart Study и CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study), способствовали выходу первой американской Образовательной Программы по Холестерину (NCEP ATP I), которая рекомендовала контроль уровня ХС ЛНП, как основную цель для терапии. Результаты ангиографических, регрессионных исследований первых статинов и их комбинации с ионно-обменными смолами, а также результаты первых по этим исследованиям мета-анализов Holme I., привели к выходу второго пересмотра NCEP ATP II [45]. И, наконец, результаты классических исследований 4S, WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) и других проектов легли в основу рекомендаций NCEP ATP III [1], которыми успешно пользуются врачи многих стран. Параллельно или несколько позднее публиковались Европейские рекомендации по профилактике и лечению больных с атеросклерозом 1994г, 1998г, 2003г и 2007г (EAS/EAC/ESH Task Force I-IV).[46]. В 2007г европейские и американские эксперты пришли к единому мнению, что уровень ХС ЛНП у больных ИБС и пациентов очень высокого риска (ИБС + > 2 больших ФР атеросклероза) не должен превышать 2,0 ммоль/л.

Многоцентровые РКИ с Липримаром® 10 мг/сут. и 80 мг/сут. сыграли особую роль в формировании и раз-

витии международных рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза. С конца 90-х годов во всем мире была запланирована и осуществлена международная программа клинических исследований по повышению суточных доз статинов в клинической практике. К этому времени появились первые публикации по эффективности и безопасности лечения аторвастатином и симвастатином в дозах 80-160 мг/сут. Из наиболее цитируемых проектов с использованием 80 мг/сут. Липримара® в первую очередь следует отметить MIRACL и PROVE-IT TIMI 22 (у больных с ОКС) [11,22], исследование SPARCL [21] (больные после МИ/ТИА без ИБС), а также исследование AVERT (аторвастатин 80 мг/сут. как альтернатива ангиопластике) [13]. В большинстве исследований с аторвастатином 80 мг/сут. был достигнут уровень ХС ЛНП в диапазоне 1,88 ммоль/л (SPARCL) — 2,08 ммоль/л (IDEAL). По сравнению со стандартным лечением, дополнительное снижение ССО в исследованиях с аторвастатином 80 мг/сут. составило 11-22 %, подтверждая известное правило “Чем меньше уровень холестерина у больных с ИБС, тем лучше”.

В начале ноября 2010г в Москве состоялся Совет Экспертов ВНОК, Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА), Российского Общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по оптимизации терапии статинами в клинической практике. Основные положения работы Экспертного Совета изложены в “Заключении Экспертов...” (“РФК, КВиТ, 2011, в печати). Ведущие российские эксперты были единодушны во мнении, что для больных высокого и очень высокого риска (ИБС, ОКС, перенесенный ИМ, ишемический МИ, ТИА, семейной ГЛП и др.) адекватная доза аторвастатина должна быть не менее 80 мг/сут. на неопределенно долгое время с целью снижения ОС и сердечно-сосудистой смертности; целевые значения ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л. Больным с неосложненной стабильной формой ИБС была рекомендована доза аторвастатина 40 мг/сут. на максимально длительный срок. В первичной профилактике лицам без ИБС, но с высоким ССР и пациентам с ИБС и низким уровнем ХС ЛНП (<2,0 ммоль/л) была рекомендована стартовая доза аторвастатина 20 мг/сут. Отдельно эксперты выделили пул пациентов, которым показаны операции реваскуляризации миокарда. При подготовке к операциям следует рассмотреть возможность назначения аторвастатина до вмешательства — в дозе 80 мг за 12 ч и в дозе 40 мг за 2 ч с целью улучшения исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений. Также отмечено, что всем пациентам высокого риска при

Клинические исследования аторвастатина 80 мг/сут.: эффективность и частота мышечных осложнений [44]

Исследование, кол-во больных, продолжительность	Гр. больных	Первичная КТ*	Миопатии и рабдомиолиз в гр. аторвастатина 80 мг/сут.
MIRACL [11] n=3086, 16 нед.	Больные ОКС	— 16 % (p=0,048)	Миопатии 0 % Рабдомиолиз 0 %
AVERT [13] n=341, 18 мес.	Стабильная ИБС	- 36 % (p=0,048)	Миопатии 0 % Рабдомиолиз 0 %
ASAP [14] n=325, 2 года	Семейная ГЛП	- 4 % (p=0.0017)	Миопатии 10 % Рабдомиолиз 0 %
REVERSAL [23] n=654, 18 мес.	Стабильная ИБС	-0,4 % (p=0.02)	Миопатии 2,8 % Рабдомиолиз 0 %
PROVE-IT [22] n=4162, 36 мес.	Больные ОКС	- 16 % (p=0.005)	Миопатии 3,3 % Рабдомиолиз 0 %
TNT [24] n=10001, 4,9 лет	Стабильная ИБС	- 22 % (p<0.001)	Миопатии 4,8 % Рабдомиолиз 0,04 %
IDEAL [20] n=8888, 4,8 лет	Больные после ИМ	- 11 % (p=0,07)	Миопатия: симва-0,25 %, аторва-0,14 %, Рабдо- симва-0,07 %, аторва- 0,05 % миопатия с $\pm$ КФК>10ВПН-0 %

Примечание: КТ — конечная точка; * — MIRACLE = комбинированная КТ (Смерть + нефатальный ИМ+ сердечно-сосудистая реанимация = повторная миокардиальная ишемия, требующая госпитализации). AVERT = комбинированная КТ, частота ишемических событий. ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression) = изменения толщины комплекса интима-медия (КИМ). REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering) = Процент изменения объема коронарной бляшки, определяемой методом внутриконтрастного ультразвука. PROVE-IT = комбинированная КТ (ОС + ИМ + НС + реваскуляризации миокарда + МИ). TNT = Первое большее ССС (смерть от ИБС, нефатальные ИМ, сердечно-сосудистая реанимация, фатальный или нефатальный МИ). А-80 — аторвастатин 80 мг/сут.

подготовке к операциям, в т.ч. не на сердце и сосудах, следует назначить от 20 до 80 мг/сут. перед операцией (не менее чем за мес до вмешательства) с целью снижения заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периодах. В ходе дискуссии эксперты также пришли к выводу, что, несмотря на то, что доказательная база Липримара® 10-80 мг/сут. способствовала снижению целевых уровней липидов и формированию современных рекомендаций, необходимо повышение суточных доз Липримара® и других статинов в повседневной практике.

Заключение

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины), со слов знаменитого американского кардиолога Braunwald Е. входят в десятку самых значительных открытий в современной кардиологии. Статины сегодня являются “золотым” стандартом в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Сегодня препаратами этого класса лечатся > 25 млн. человек во всем мире. Статины — самый исследованный класс сердечно-сосудистых средств, доказательная база по гипохлипидемической эффективности, хорошей переносимости, снижению сердечно-сосудистой смертности и ОС была получена в течение последних 30 лет у > 100 тыс. пациентов. По снижению ССР и осложнений атеросклероза этот класс препаратов имеет самую высокую степень доказательности (Класс I, уровень А). Основная доказательная база на статинах была получена в плацебо-контролируемых РКИ с “твердыми” конечными точками с симвастатином, правастатином и аторвастатином (см. выше).

Аторвастатин (Липримар®) — современный синтетический ингибитор ГМГ-Ко-А редуктазы, самый назначаемый статин в мире, хорошо изучен в клини-

ческих исследованиях в самых различных популяциях больных (первичная и вторичная профилактика, лица высокого ССР, с СД-2, АГ, после перенесенного МИ/ТИА, со стабильной ИБС и т.д.). Особое значение в повседневной практике имеют результаты по снижению осложнений и смертности, полученные в исследованиях MIRACL, PROVE-IT- TIMI 22 у больных с ОКС. Программа повышения доз в клинической практике, исследования с аторвастатином 80 мг/сут. явились катализатором для широкого распространения концепции “агрессивного” снижения липидов и гипотезы “Чем меньше уровни ХС ЛНП, тем лучше”. В результате этих исследований были получены обоснования современных целевых уровней ХС ЛНП для различных популяций пациентов. С учетом того, что новых целевых уровней ХС ЛНП достигают только 25-30 % больных ИБС, назрела объективная необходимость повышения стартовых доз статинов, более широкого использования синтетических ингибиторов ГМГ-КО-А редуктазы (аторвастатин, розувастатин) и комбинированной гипохлипидемической терапии.

В 2011г планируется выход новых Европейских и американских рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза. Не исключено, что в них жесткие целевые уровни — ХС ЛНП < 2 ммоль/л, будут рекомендованы уже для всех больных с документированной ИБС (Davidson M., ACC Scientific Sessions, 2010; Catapano A., EAS Congress, 2010). Внедрение принципов доказательной медицины, сокращение барьеров между современными рекомендациями и повседневной клинической практикой в начале нового десятилетия — не только насущная необходимость, но, пожалуй, единственная возможность снизить высокую сердечно-сосудистую смертность в России.

Литература

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285(19): 2486-97.
2. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пере-смотр), 2009/
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.
4. Fourth Joint Task Force of the European Society of cardiology and Other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 Suppl 2: S1-113.
5. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. CCS 2009 Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2009; 25(10): 567-79.
6. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). Am J Cardiology 1998; 81(5): 582-7.
7. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. Atherosclerosis 2001; 158: 183-93.
8. Nicholls SJ, Tuzcu M, Sipahi I, et al. Statins. High Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis. JAMA; 2007: 297(5).
9. Barter PJ, Nicholls S, Rye K, et al. Antiinflammatory Properties of HDL. Circulation Res 2004; 95: 764.
10. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 70-6.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711-8.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
13. McCormick LS, Black DM, Waters D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT). Am J Cardiol 1997; 80: 1130-3.
14. Smilde TJ, Wissen S, Wollershei H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. Lancet 2001; 357: 577-81.
15. Sever PS. Different Time Course for Prevention of Coronary and Stroke Events by Atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) Am J Cardiol 2005; 96: 39F-44.
16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685-96.
17. The diabetes atorvastatin lipid intervention (dali) study group, the effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia the dali study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. Diabetes care 2001; 24: 1335-41.
18. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. Circulation 2004; 110: 1061-8.
19. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart- disease Evaluation (GREACE) Study Curr Med Res Opin 2004; 20(5): 627-37.
20. Pedersen TR. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention after Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2005; 294: 2437-45.
21. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). N Engl J Med 2006; 355: 549-59.
22. Cannon CP, Braunwald E, Carolyn H, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
23. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 3; 291(9): 1071-80.
24. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352(14): 1425-35.
25. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25 % to 60 % in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology 1995; 15: 678-82.
26. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. JAMA 2005; 294(19): 2437-45.
27. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol 2003; 92(2): 152-60.
28. Insull W, Kafonek S, Goldner D. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. Am J Card 2001; 87(5): 554-9.
29. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25 % to 60 % in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology 1995; 15: 678-82.
30. Andrews TC, Ballantyne CV, Hsia JA, et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. Am J Med; 111(3); 185-91.
31. Karalis DG, Ross AM, Vacari RM. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. Am J

- Cardiol 2002; 89(6): 667-71.
32. Jones PH, McKenney JM, Karalis DG. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Evidence Based Cardiovasc Med* 2005; 9(2): 98-101.
 33. Schrott H, Fereshetian AG, Knopp RH, et al. A Multicenter, Placebo-Controlled, Dose- Ranging Study of Atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998; 3(2): 119-24.
 34. Haller MJ, Stein JM, Shuster JJ, et al. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): A Pilot Study to Determine the Effect of Atorvastatin on Arterial Stiffness and Endothelial Function in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatric Endocrinol Metabol* 2009; 22: 65-8.
 35. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-72.
 36. McTaggart F, Bucket L, Davidson R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-A reductase inhibitor *Am J Cardiology* 2001; 87 (Suppl): 28B-32.
 37. Ward WH, Holdgate GA, Rowsell S, et al. Molecular mechanism for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 528-31.
 38. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: b92. doi: 10.1136/bmj.b92.
 39. Insull W, Kafonek S, Goldner D, et al. Use of A Treatment Algorithm to Achieve NCEP ATP III Goals With Atorvastatin, *Am J Cardiol* 2001; 87: 554-9.
 40. Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1465-73.
 41. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients. *Am J Cardiology* 2006; 97: 61-7.
 42. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-Analysis of Drug-Induced Adverse Events Associated with Intensive-Dose Statin Therapy. *Clin Ther* 2007; 29: 253-60.
 43. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Card* 2003; 92: 670-6.
 44. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Безопасность и переносимость монотерапии статинами и их комбинированной терапии с эзетролом: фокус на миопатии.
 45. Kanamitsu M, Ebisuzaki W, Woollen J, et al. NCEP-DEO AMIP-II Reanalysis (R-2). *Bul Atmos Met Soc* 2002; 1631-43.
 46. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. EAS/EAC/ESH Task Force I-IV. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
 47. Waters D. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96: 69F-75.
 48. Hunninghake D. Comparison of Clinical Outcomes in Managed Care Patients with Coronary Heart Disease Treated in Aggressive Lipid Lowering Programs Using Atorvastatin Versus Usual Care: The Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) Study. [www. acc04online.org](http://www.acc04online.org).

Поступила 25/02-2011