

Динамика показателей липидного спектра сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца при лечении симвастатином в зависимости от статуса курения

Л.Р. Газданова*, В.А. Метельская, И.Е. Колтунов, Н.М. Ахмеджанов, Е.Б. Яровая

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

Serum lipids and smoking status in coronary heart disease patients treated with simvastatin

L.R. Gazdanova*, V.A. Metelskaya, I.E. Koltunov, N.M. Akhmedzhanov, E.B. Yarovaya

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность применения генерика симвастатина для коррекции гиперлипидемии (ГЛП): гиперхолестеринемии (ГХС) изолированной или в сочетании с гипертриглицеридемией (ГТГ) у больных документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от статуса курения.

Материал и методы. Обследованы 43 больных ИБС с ГЛП (М/Ж 22/21); их разделили на две группы (гр.): никогда не курившие (n=22) и курящие (n=21). Все больные в течение 12 нед. принимали препарат — генерик симвастатина (Вазилип) в дозе 40 мг/сут.

Результаты. Положительное влияние симвастатина на уровень липидов сыворотки крови больных ИБС с ГЛП более динамично развивается в первые 6 нед. приема препарата вне зависимости от статуса курения, однако у некурящих этот эффект более выражен. Курение препятствует развитию гиполипидемического эффекта статина-генерика, что проявляется в несколько менее выраженном снижении уровня общего холестерина (ОХС), в меньшем числе пациентов, достигших целевого уровня ОХС среди курящих, и в отсутствии достоверных изменений уровня триглицеридов (ТГ) в первые 6 нед. приема препарата в гр. курильщиков при его выраженном гипотриглицеридемическом действии у некурящих. Согласно результатам велоэргометрии, терапия симвастатином-генериком сопровождалась повышением толерантности к физической нагрузке у пациентов обеих гр., а в гр. курильщиков наметилась тенденция к увеличению максимального потребления кислорода.

Заключение. Генерик симвастатин обладает высокой эффективностью в дозе 40 мг/сут. для коррекции ГЛП, сопоставимой с таковой у оригинальных статинов, но имеет более низкую стоимость в сравнении с оригинальными препаратами. Прием симвастатина-генерика способен нивелировать воздействие на липиды такого значимого фактора риска ИБС, как курение. Эти обстоятельства, а также крайне благоприятное соотношение цена-качество открывают возможность применения статинов-генериков у многих больных, которым оригинальные препараты не доступны.

Ключевые слова: липиды, липопротеиды, холестерин, гиперлипидемия, курение, статины-генерики.

Aim. To study the effectiveness of generic simvastatin in hyperlipidaemia (HLP) correction (isolated hypercholesterolemia, HCH, or HCH combined with hypertriglyceridemia, HTG) in patients with confirmed diagnosis of coronary heart disease (CHD), in regard to their smoking status.

Material and methods. In total, 43 CHD patients with HLP (22 men and 21 women) were divided into two groups: never-smokers (n=22) and smokers (n=21). All patients received generic simvastatin (40 mg/d) for 12 weeks.

Results. The dynamics of lipid-lowering effect of simvastatin was more manifested in the first 6 weeks of the therapy, regardless of smoking status of CHD patients with HLP. However, in non-smoking individuals, this effect

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: lgazdanova@gnicpm.ru;
yarovaya@mech.math.msu.su
Тел.: (495) 627-03-39

[Газданова Л.Р. (*контактное лицо) — врач-кардиолог консультативного отделения, Метельская В.А. — в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров, Колтунов И.Е. — первый заместитель директора, Ахмеджанов Н.М. — в.н.с. отдела разработки клинических методов вторичной профилактики, Яровая Е.Б. — с.н.с. лаборатории биостатистики].

was stronger. Smoking restricted lipid-lowering activity of generic simvastatin, which was manifested in smaller reduction in total cholesterol (TCH) levels, lower percentage of patients achieving target TCH concentration, and unchanged TG levels in the first 6 weeks among smokers, in contrast to a significant triglyceride-lowering effect in non-smokers. According to veloergometry results, generic simvastatin therapy was associated with increased physical stress tolerability in both groups, with a tendency towards increased peak oxygen uptake in smokers.

Conclusion. Generic simvastatin (40 mg/d) was as effective in HLP correction as original statins, being less expensive than the latter. Generic simvastatin therapy could neutralise adverse effects of smoking on blood lipids. Therefore, generic statins could be used in many CHD patients who cannot afford buying original statins.

Key words: Lipids, lipoproteins, cholesterol, hyperlipidaemia, smoking, generic statins.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) стойко занимает первое место в структуре смертности в развитых странах мира и в современной России [1] и остается главной причиной смертности среди трудоспособного населения индустриально развитых стран.

В возникновении ИБС немаловажную роль играют факторы риска (ФР) ИБС, способствующие ускоренному развитию атеросклероза и тромбоза. Фремингемское исследование позволило установить основные ФР, в число которых вошли дислипидемия (ДЛП), курение, артериальная гипертензия (АГ) и др. [2-4]. Одновременное сочетание нескольких, даже умеренно выраженных ФР, например, ДЛП и курения, в несколько раз повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Среди ФР особое внимание привлекает к себе гиперлипидемия (ГЛП), в первую очередь, гиперхолестеринемия (ГХС) — изолированная или в сочетании с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и/или сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). В многочисленных проспективных исследованиях доказана независимая, неблагоприятная прогностическая роль высоких уровней общего ХС (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) при ИБС. Низкий уровень ХС ЛВП обладает самостоятельным, неблагоприятным прогностическим влиянием в отношении развития осложнений ИБС, даже при нормальном уровне ХС ЛНП [4,6].

Курение, как и ГЛП, относится к модифицируемым ФР ИБС. Накоплено большое количество данных о негативном влиянии курения на сердечно-сосудистую систему (ССС); причем эффект курения зависит как от количества выкуриваемых сигарет, так и от стажа курения [7,8]. Установлено, что риск развития ИБС у курильщиков более чем в 2 раза превышает таковой у некурящих [9]. Отказ от курения сопровождается некоторым снижением ХС ЛНП и заметным повышением ХС ЛВП уже через 1 мес. Прекращение курения в течение 2 лет приводит к снижению риска коронарной смерти на 36% и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 32% [4].

Высокая концентрация свободных радикалов, присутствующих в сигаретном дыме, вносит суще-

ственный вклад в развитие окислительного стресса, что особенно характерно для активных курильщиков. Реакционно-способные свободные радикалы кислорода, или так называемые активные формы кислорода, с одной стороны, способствуют образованию и накоплению в крови высокоатерогенных модифицированных, в первую очередь, окисленных ЛНП (ЛНПок), а с другой — реагируют с оксидом азота, снижая его биодоступность и способствуя, тем самым, развитию дисфункции сосудистого эндотелия [10].

Конец XX века ознаменовался крупными достижениями в лечении атеросклероза. Это связано в основном с успешной коррекцией ГЛП. Действительно, многоцентровые, рандомизированные, клинические исследования: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), HPS (Heart Protective Statin) показали высокую эффективность ингибиторов ключевого фермента биосинтеза ХС — гидроксигидрокси-метилглютарил (ГМГ) КоА редуктазы (статинов) в качестве средств первичной и вторичной профилактики атеросклероза и ИБС [11].

Во многих исследованиях помимо гиполипидемической эффективности оригинальных препаратов статинов показано и их плеiotропное действие [12,13-17].

В настоящее время на фармацевтическом рынке достойную конкуренцию оригинальным статинам составляют воспроизведенные препараты — статины-генерики. Одним из таких препаратов является генерик симвастатина. Проведенные исследования с применением генерика показали его высокую эффективность и безопасность в отношении коррекции ГХС и комбинированной ГЛП, сопоставимую с действием оригинальных статинов [18-21].

В то же время работ, оценивающих эффективность статинов-генериков, при сочетании нескольких ФР ИБС не проводилось.

Целью настоящей работы было выяснить, имеются ли особенности гиполипидемического действия симвастатина-генерика в зависимости от статуса курения.

Таблица 1

Динамика уровня липидов сыворотки крови у больных ИБС с ГЛП на фоне лечения генериком симвастатином в дозе 40 мг/сут. (Mean±SD)

Показатель	I гр. (некурящие)			II гр. (курящие)		
	Исходно	Через 6 нед.	Через 12 нед.	Исходно	Через 6 нед.	Через 12 нед.
ОХС, ммоль/л	6,88±1,07	4,77±0,69 ^{aaa}	4,64±0,73 ^{aaa}	6,81±1,4	5,3±1,09 ^{aaa}	4,88±0,84 ^{aaa}
ХС ЛНП, ммоль/л	4,75±1,02	2,89±0,72 ^{aaa}	2,75±0,71 ^{aaa}	4,56±1,62	3,33±1,07 ^{aaa}	2,95±0,83 ^{aaa}
ХСнеЛВП, ммоль/л	5,59±1,05	3,48±0,8 ^{aaa}	3,31±0,74 ^{aaa}	5,52±1,55	4,13±1,18 ^{aaa}	3,65±0,94 ^{aaa}
ХС ЛВП, ммоль/л	1,28±0,43	1,29±0,36	1,33±0,38	1,29±0,77	1,17±0,26	1,22±0,30
ХСнеЛВП/ХС ЛВП	5,032±2,42	3,01±1,44 ^{aaa}	3,34±2,49 ^{aaa}	5,13±2,41	3,82±1,68 ^{aa}	3,96±2,29 ^{aa}
ТГ (Ме, квартили), ммоль/л	1,51 (1,04-2,27)	1,15 (0,72-1,55) ^a	0,92 (0,65-1,3) ^a	1,9 (1,12-2,66)	1,69 (1,1-2,22)	1,41 (1,07-1,91) ^a

Примечание: ^a p<0,05, ^{aa} p<0,01, ^{aaa} p<0,001 достоверность между исходным значением и значением через 6 или 12 нед. лечения.

Материал и методы

В исследование включены 43 пациента (22 мужчин и 21 женщина), средний возраст 59,4±7,9 лет. У всех пациентов имела документированная ИБС – инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе либо ангиографически подтвержденная ИБС, либо положительная велоэргометрическая (ВЭМ)-проба с физической нагрузкой (ФН), и ГЛП в виде изолированной ГХС или ее сочетания с гипертриглицеридемией (ГТГ).

Критерием включения в исследование был уровень ОХС ≥ 5,0 ммоль/л и ХС ЛНП ≥ 3,0 ммоль/л через 4 нед. соблюдения рекомендованной пациентам гиполипидемической диеты.

Критериями невключения пациентов в исследование служили вторичный характер ГЛП, включая сахарный диабет; заболевания печени с повышением уровня ферментов печени – аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 3 раза выше верхнего предела нормы (ВПН) и мышечной ткани – креатинфосфокиназы (КФК) в 5 раз выше ВПН; заболевания почек с повышением в сыворотке крови креатинина > 300 ммоль/л; острые состояния (инфекции, травмы, хирургические вмешательства) в период < 2 мес. до начала исследования; злоупотребление алкоголем; одновременный прием препаратов, взаимодействующих со статинами: фибратов, циклоспоринов, эритромицина, варфарина, противогрибковых препаратов из группы азола.

В зависимости от статуса курения все пациенты были разделены на 2 группы (гр.):

I гр. (n=22) – никогда не курившие пациенты,

II гр. (n=21) – активные курильщики, имеющие в анамнезе не менее 5 лет табакокурения, не менее 1 пачки сигарет в сутки.

Все больные с ГЛП в течение 12 нед. принимали препарат генерик симвастатина в дозе 40 мг/сут. на фоне гиполипидемической диеты.

Уровни ОХС и ХС, входящего в состав липопротеидов отдельных классов, ТГ, а также параметры безопасности (АЛТ, АСТ, КФК) определяли исходно, через 6 и 12 нед. приема симвастатина. Показатели пробы с ФН (ВЭМ) определяли исходно и по окончании курса терапии симвастатином – через 12 нед.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Все пациенты были подробно ознакомлены с целью работы и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для определения липидного спектра забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак у не курив-

ших в этот день больных. Сыворотку крови получали путем центрифугирования крови в течение 20 мин при 2500 об/мин и температуре 4°C. Концентрацию ОХС и ТГ определяли на автоанализаторе “Airon-200” (Италия) с помощью ферментативных наборов. Концентрацию ХС ЛВП определяли на том же автоанализаторе после осаждения апоВ-содержащих липопротеидов фосфотурбидиметрическим методом с 0,5 М хлоридом магния. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридлянда. Уровень ХС липопротеидов низких плотностей (так называемый ХСнеЛВП) рассчитывали как разность между ОХС и ХС ЛВП.

Пробу с ФН (ВЭМ-проба) проводили на аппарате Shiller At-60 (Швейцария).

При статистической обработке результатов использовали пакеты статистических программ SPSS 14.0 и STATISTICA 6.0. Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (М) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Мед) и нижняя (25%) и верхняя (75%) квартили в зависимости от типа распределения. Гипотезу о нормальном распределении проверяли с использованием критерия Шапиро-Вилка. Достоверность отличий между двумя гр. проверяли либо с помощью t-критерия Стьюдента, либо с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применяли либо односторонний, либо двусторонний точный критерий Фишера в зависимости от исходных предположений. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри гр. исходно и через 12 нед. после лечения применяли парный критерий Вилкоксона.

Для сравнения динамики исследуемых показателей в зависимости от статуса курения применяли дисперсионный анализ (ANOVA) повторных измерений. Гипотезу об идентичности распределений исследуемых показателей в динамике в каждой из гр. проверяли с использованием критерия Фридмана. Для множественного сравнения значений параметров в динамике пользовались методом Ньюмена-Кейлса. Для сравнения исходного уровня ряда показателей с последующими на 6 и 12 нед на фоне лечения применяли критерий Даннета. Уровнем статистической значимости считали p<0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих гр. были сбалансированы по исходным значениям уровней липидов крови (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, ХСнеЛВП), возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Применение точного

Таблица 2

Показатели физической работоспособности пациентов (Mean±SD)

Группы/ показатели	Максимальная мощность, Вт	Максим ЧСС, уд/мин	Максим САД, мм рт.ст.	Максим ДАД, мм рт.ст.	ДП, усл.ед.	Максим. ДП, усл.ед.	ИЭ	МЕТ
I гр. (неку- рящие)	исходно 96,43±22,76	120,38±18,75	184,52±24,77	97,62±10,5	96,37±17,81	223,34±49,25	1,07±0,38	5,47±1,19
через 12 нед	103,57±21,34 ^a	125,24±20,46 ^{aa}	190,38±23,29	99,71±8,3	100,27±22,58	239,86±53,95 ^a	1,01±0,32	5,76±0,97
II гр. (куря- щие)	исходно 97,06±36,32	120,29±22,73	180,94±29,81	99,71±9,51	96,32±21,78	222,61±71,32	1,17±0,6	5,23±1,58
через 12 нед	108,82±33 ^a	120,77±16,89	191,65±24,66 ^a	101,18±10,16	99,62±13,58	233,23±53,61	1,03±0,48	5,71±1,41 ^a

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, ДП – двойное произведение, ИЭ – индекс экономичности; ^a 0,05<р<0,1, ^{aa} р<0,05 достоверность между исходным значением и значением через 12 нед. лечения.

двустороннего критерия Фишера не позволило выявить достоверных различий в распределении по полу в обеих гр.

В таблице 1 представлены данные по динамике уровня липидов на фоне приема генерика симвастатина в обеих гр. больных ИБС с ГЛП. Уровень ОХС снижался в течение всего периода лечения препаратом в обеих гр. независимо от статуса курения. В I гр. через 6 нед. приема препарата концентрация ОХС в сыворотке крови достоверно снизилась на 30,7% от исходного уровня; в то же время у пациентов II гр. в первые 6 нед. концентрация ОХС хотя и снизилась достоверно на 22,2%, но менее выражено, чем у некурящих (с тенденцией к достоверности $p=0,06$). К концу 12 нед. лечения уровень ОХС в I гр. практически не изменялся (общее снижение составило 32,6%), тогда как в гр. курильщиков наблюдалось дополнительное достоверное снижение этого показателя на 7,9% ($p=0,046$).

Анализ изменений содержания ХС, входящего в состав липопротеидов различных классов, показал, что снижение ОХС на фоне терапии в обеих гр. происходит за счет преимущественно ЛНП. Через 6 нед. приема препарата уровень ХС ЛНП в I гр. снизился на 39,2%, а через 12 нед. – на 42,1% от исходного значения, а во II гр. на 27,0% и 35,3%, соответственно ($p=0,001$ для всех случаев). Иными словами, у некурящих пациентов наиболее значимые изменения имели место в первые 6 нед. приема препарата, в последующие нед. достоверных изменений не было.

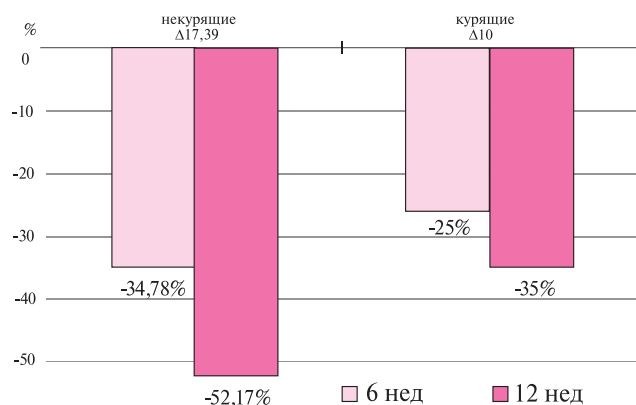


Рис. 1 Процентное соотношение пациентов, достигших целевого уровня ОХС на фоне приема симвастатина.

В то же время у курящих разница между концентрацией ХС ЛНП в конце 6 нед. и по окончании исследования была более существенной и составила 11,4%, хотя различия также не достигли достоверности.

На фоне терапии статином-генериком в обеих гр. снизился уровень ХС, входящего в состав ЛНП (так называемый ХСнеЛВП); снижение через 6 и 12 нед. составило: у некурящих 37,8% и 40,8%, во II гр. 25,2% и 33,9%, соответственно ($p=0,001$ для всех случаев), причем имела место тенденция к более выраженному снижению этого показателя в гр. некурящих пациентов $p=0,09$).

Было показано, что уровень ХСнеЛВП хорошо коррелирует с содержанием в плазме крови аполипопротеина (апо) В – основного белка ЛНП. Более того, величина соотношения между уровнем ХС, входящего в состав атерогенных липопротеидов (неЛВП) и антиатерогенных (ЛВП), т. е. ХСнеЛВП/ХС ЛВП косвенно отражает величину соотношения между основными апо белками апоВ/апо АI [22,23] которое, в свою очередь, согласно результатам международного исследования INTERHEART [24] оказалось наилучшим маркером риска развития ИМ.

Достоверно значимые изменения уровня антиатерогенного ХС ЛВП на фоне терапии генериком в обеих гр. отсутствовали.

Поскольку распределение пациентов по уровню ТГ отличалось от нормального, для описания динамики этого показателя были использованы медианы и квартили. Результаты, представленные в таблице 1, демонстрируют достоверное снижение уровня ТГ в I гр. через 12 нед. с 1,51 до 0,92 ммоль/л (Ме), $p=0,028$; причем в первые 6 нед. имело место более выраженное и достоверное снижение уровня ТГ ($p=0,045$) по сравнению с последующими 6 нед. ($p=0,74$). Во II гр. пациентов уровень ТГ через 6 нед. приема генерика симвастатина практически не снизился и лишь через 12 нед. изменения достигли статистической значимости: медиана уровня ТГ составила 1,41 ммоль/л по сравнению с исходным значением 1,9 ммоль/л ($p=0,03$).

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии препарата на уровень липидов сыворотки крови пациентов, сопоставимом с таковым для оригинального симвастатина.

Действительно, согласно литературным данным, у больных с изолированной и комбинированной ГХС назначение статинов в дозе 20-80 мг/сут. стабильно снижало уровни ОХС и ХС ЛНП на 30%-47%, ТГ на 20%-40% и повышало содержание ХС ЛВП на 5%-15% [25].

Важно отметить, что прием генерического препарата в дозе 40 мг/сут. у больных ИБС с ГЛП позволил достичь целевого уровня ОХС через 6 и 12 нед. у 34,8% и 52,2% некурящих и 25,0% и 35,0% курящих пациентов, соответственно, однако различия между гр., очевидно, в силу небольших по числу обследованных пациентов, не достигли статистической значимости (рисунок 1).

Итак, сравнительный анализ липид-снижающего действия симвастина-генерика показал, что вне зависимости от статуса курения его влияние более динамично развивается в первые 6 нед. приема препарата. В то же время, оказалось, что курение несколько препятствует развитию гиполипидемического эффекта. Действительно, по результатам 6- и 12-недельного приема отмечено более выраженное положительное действие препарата на липидный профиль некурящих пациентов. Это проявляется и в большем проценте снижения уровня ОХС и в большем числе пациентов, достигших целевого уровня ОХС среди курящих, и в гипотриглицеридемическом действии препарата у некурящих при отсутствии достоверных изменений уровня ТГ в первые 6 нед. приема препарата в гр. курильщиков. Однако, разница между значениями ОХС, ХС ЛНП, ХСнеЛВП, отношения ХСнеЛВП/ХС ЛВП в гр. некурящих с течением времени сокращается, и гр. курильщиков как бы "нагоняет" гр. некурящих пациентов.

В таблице 2 представлены результаты, полученные при ВЭМ-пробе у обследованных пациентов. Через 12 нед. лечения в гр. некурящих пациентов зафиксировано достоверное увеличение максимальной достигнутой при ВЭМ частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 4% ($p < 0,04$). В этой же гр. отмечена тенденция к увеличению максимальной мощности выполненной ФН и максимального двойного произведения

(ДП), что свидетельствует о некотором увеличении функциональных возможностей миокарда.

Во II гр. пациентов достоверно значимых изменений показателей физической активности не выявлено. Однако имела место тенденция к увеличению максимальной мощности выполненной ФН на 12%, максимального систолического артериального давления (САД) на 6% и количества метаболических единиц (МЕТ) на 9%. Таким образом, на фоне лечения генериком симвастина уже через 12 нед. проявилась способность к повышению толерантности к ФН у пациентов обеих гр., а в гр. курильщиков наметилась тенденция к увеличению максимального потребления кислорода (МПК), выраженного в МЕТ — основного показателя аэробных возможностей организма [26].

В литературе есть данные, что применение генерика симвастина при остром ИМ способствовало более полному восстановлению функционального состояния сердца и венечных сосудов [27]. Полученные в настоящей работе показатели пробы с ФН продемонстрировали увеличение физической активности и рост аэробных (перфузионных) возможностей организма, о чем свидетельствует повышение таких показателей, как максимальная мощность, максимальная ЧСС, максимальное САД, а также величина ДП, МПК (МЕТ). Таким образом, на фоне лечения генериком симвастина уже через 12 нед. повышается толерантность к ФН, о чем свидетельствует достоверное улучшение показателей физической работоспособности пациентов.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о высокой эффективности генерика в дозе 40 мг/сут. для коррекции ГЛП, сопоставимой с таковой у оригинальных статинов, но имеющего гораздо более низкую стоимость в сравнении с оригинальными препаратами. Более того, прием генерика симвастина способен нивелировать воздействие на липиды крови такого значимого ФР ИБС, как курение. Эти обстоятельства, а также крайне благоприятное соотношение цена-качество [28] открывают возможности применения статиногенериков у многих больных, которым оригинальные препараты не доступны.

Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5-9.
2. de Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
3. Перова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Кардиология 2004; 44(1): 76-82.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Москва 2009.
5. Thomas A. Pearson The Prevention Of Cardiovascular Disease: Have We Really Made Progress? Health Aff 2007; 26(1): 49-60.
6. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other Societies of coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19(10): 1434-503.
7. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. Am Heart J 1988; 115: 242-9.

8. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *New Engl J Med* 1992; 326: 1406.
9. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. ОАО "Медицина" 2003; Гл.7.8.1.
10. M nzel T, Daiber A, Ullrich V, M Isch A. Vascular Consequences of Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling for the Activity and Expression of the Soluble Guanylyl Cyclase and the cGMP-Dependent Protein Kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1551-7.
11. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/DHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
13. Сусеков А.В. Обоснование повышения доз статинов в клинической практике. *Тер архив* 2001; 73(4): 76-80.
14. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an 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.
15. Schwartz GC, 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.
16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
17. Okazaki S, Yokoyama T, Katsumi 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.
18. Перова Н.В. Генерики статинов — критерии выбора. Справочник поликлинического врача 2008; 6: 12-4.
19. Ледеява А.А., Недогода С.В., Цома В.В. Как повысить приверженность к терапии статинами и снизить ее стоимость в условиях реальной клинической практики. *РМЖ* 2008; 16(29): 1912-5.
20. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР — "Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг.". *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(1): 47-53.
21. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательническая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симvastатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Кардиология* 2003; 5: 42-7.
22. Pischon T, Girman C, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112: 3375-9.
23. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361: 777-83.
25. Boccuzzi SJ, Bocanegra TS, Walker JF, et al. Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1127-31.
26. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва "МЕДпресс-информ" 2002; 115 с.
27. Шумаков В.А. Искусство врачевания 2009; 4 (60): 9-12.
28. Адашева Т.В. Российский опыт применения Вазилипа. *Медицинский совет* 2009; 1: 58-60.

Поступила 19/01-2009