

# Доказательная база Симвастатина (Зокора): пятнадцать лет спустя

**А.В. Сусеков, Н.Б. Горнякова, М.Ю. Зубарева, С.А. Бойцов**  
ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, Москва, Россия

Сусеков А.В. — ведущий научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, доктор медицинских наук; Зубарева М.Ю. — младший научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, кандидат медицинских наук; Горнякова Н.Б. — младший научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, кандидат медицинских наук; Бойцов С.А. — профессор, руководитель отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, доктор медицинских наук.

**Контактная информация:** ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий», 3-я Черепковская ул., д. 15-а, Москва, Россия, 121552. Тел.: +7 (495) 414-69-92. E-mail: asus99@cardio.ru (Сусеков Андрей Владимирович).

## Резюме

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А (ГМГ-Ко-А) редуктазы (статины) широко используются при лечении больных с гиперлипидемиями и атеросклерозом уже более 30 лет. По результатам рандомизированных клинических исследований было показано, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 1 % при лечении статинами приводит к достоверному снижению сердечно-сосудистого риска на 0,88 %. Симвастатин (Зокор) — полусинтетический статин 1 генерации был зарегистрирован в США для клинического применения в 1988 году. В течение последних 15 лет этот препарат интенсивно изучался в клинических исследованиях с суррогатными и клиническими конечными точками. По результатам контролируемых клинических исследований 4S, HPS, IDEAL, ACCORD, лечение Зокором в дозе 20–40 мг/сут в разных популяциях больных приводило к высокостатистически значимому снижению сердечно-сосудистой смертности на 24–35 %, коронарной смертности — максимально на 42 %, риска развития инсультов — на 27 % и снижению общей смертности на 13–30 %. Зокор также хорошо изучен в «регрессионных» клинических исследованиях FHRS, MAAS и CIS, по результатам которых была доказана возможность замедления прогрессирования/регрессия коронарного атеросклероза.

Симвастатин (Зокор) — наиболее изученный статин с точки зрения долговременной безопасности и переносимости. В частности, в исследовании HPS, частота повышения трансаминаз печени не превышало 1 %, а случаев миопатии — не более 0,05 %. Симвастатин также хорошо изучен в комбинированной терапии с фибратами, никотиновой кислотой и эзетролом. Фиксированная комбинация эзетрол 10 мг/симвастатин 20 мг (Инеджи) позволяет снижать уровень холестерина более чем на 50 %, при этом большинство пациентов достигают целевых значений липидов. По данным исследования DYSIS 2009, симвастатин является самым надежным и широко назначаемым в мире статином.

**Ключевые слова:** статины, симвастатин, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, доказательная медицина.

## Evidence-based data on Simvastatin: A 15-year experience

**A.V. Susekov, N.B. Gornyakova, M.Y. Zubareva, S.A. Boitsov**

Federal Agency of the High-Tekhnology Medical Care «Russian Cardiology Research Complex Rosmedtekhologii», Moscow, Russia

**Corresponding author:** Federal Agency of the High-Tekhnology Medical Care «Russian Cardiology Research Complex Rosmedtekhologii». Department of Age-Related Cardiovascular Diseases, 15-a Third Cherepkovskaya st., Moscow, Russia, 121552. Phone: +7 (495) 414-69-92. E-mail: asus99@cardio.ru (Andrey V. Susekov, MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Age-Related Cardiovascular Diseases at Russian Cardiology Research Complex).

## Abstract

Inhibitors of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-Co-A) reductase (statins) are widely used in treatment hyperlipideamia and atherosclerosis for more than 30 years. Results of randomized controlled trials studying statins have demonstrated that for each 1 % reduction of low-density lipoprotein (LDL) one can achieve 0,88 % reduction of cardiovascular risk. Simvastatin (Zocor<sup>TM</sup>) is the first-generation semisynthetic statin registered by FDA in 1988. Over the past 15 years simvastatin has been widely studied in clinical trials with hard end points (4S, HPS, IDEAL, ACCORD). These trials showed that treatment with Simvastatin 20–40 mg/day may significantly reduce risk of cardiovascular death by 24–35 %, coronary death — by 42 %, risk of stroke — by 27 % and total mortality — by 13–30 %. Simvastatin was also well studied in regression trials (FHRS, MAAS and CIS). Simvastatin — is the best-investigated statin in terms of long-term safety and tolerability. In particular, in HPS study the incidence of liver damage did not exceeded 0,1 %, myopathy — 0,05 %. Zocor is well studied in combination therapy with fibrates, niacin and ezetimibe. Fixed drug combination ezetimibe 10 mg/sim-

vastatin 20 mg may reduce LDL for more than 50 %, most of high-risk patients can achieve target LDL-C goals. According to DYSIS study (2009) simvastatin is the most reliable and widely used statin in the world.

**Key words:** statins, simvastatin, coronary heart disease, hyperlipidaemia, evidence-based medicine.

*Статья поступила в редакцию: 03.06.10. и принята к печати: 16.06.10.*

### Введение

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А (ГМГ-Ко-А) редуктазы (статины) являются основными лекарственными средствами при лечении пациентов с гиперхолестеринемиями и атеросклерозом. Согласно результатам исследования **DYSIS 2009** года, в большинстве стран мира назначение статинов превышает 75 %, а в некоторых странах (Южная Корея) — даже 80 %. За последние 10–15 лет отмечено значительное снижение сердечно-сосудистой смертности в США, Финляндии и в ряде других стран, что во многом связано с эффективным контролем основных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), прежде всего повышенного холестерина плазмы крови [1–2]. За последние 20 лет были изучены в многоцентровых клинических исследованиях и активно используются в повседневной практике ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин. Во многих странах идет процесс регистрации нового статина 4-й генерации — питавастатина. В международной научной литературе опубликованы результаты сотен клинических исследований статинов, которые проводились на различных популяциях пациентов, в которых убедительно продемонстрирована высокая эффективность и безопасность этих лекарственных средств. Интенсивное развитие статинов как класса препаратов стало возможно после опубликования результатов плацебо-контролируемого исследования 4S, в котором впервые была продемонстрирована возможность снижения сердечно-сосудистой и общей смертности у больных ИБС с гиперхолестеринемией, которые принимали симвастатин (ЗОКОР®, MSD) 20–40 мг в сутки [3]. Во второй половине 90-х годов прошлого столетия было организовано и проведено несколько клинических исследований со статинами первой генерации (ловастатин, симвастатин и правастатин), в которых было впервые показана эффективность статинов в снижении сердечно-

сосудистой смертности и в улучшении прогноза жизни. В начале XXI века были получены результаты самого крупного исследования со статинами — «Исследования Защиты Сердца» (HPS), в котором участвовало более 20000 пациентов [4]. На основании результатов исследований со статинами неоднократно пересматривались американские и европейские рекомендации по лечению больных с дислипидемиями и атеросклерозом (NCEP ATP II–III; Grundy S, 2004; EAS/ESH/ESC Task Force I–IV, SCORE Project). Согласно последним международным и российским рекомендациям, регламентированы новые, более радикальные, целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) для пациентов ИБС и очень высокого риска: не более 1,8 (США) и не более 2,0 (Западная Европа) ммоль/л [5–9].

В этой статье обсуждаются наиболее важные, на наш взгляд, результаты исследований симвастатина, результаты которых существенно изменили тактику ведения больных ИБС и атеросклерозом во всем мире, а также некоторые современные работы, где изучался симвастатин (Зокор) в разных дозах и популяциях пациентов, в том числе и в комбинированной терапии.

### Первые клинические исследования со статинами

С начала 1980-х годов статины стали интенсивно изучаться в клиниках США. Первыми ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы были производные грибов («естественные» статины): ловастатин, симвастатин, правастатин.

Классификация ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы основана на различиях как химической структуры (препараты, полученные путем ферментации грибов, и синтетические статины) статинов, так и времени начала их использования в клинической практике (статины I–IV генерации, табл. 1) [10–11]. К статинам, полученным

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛ-КОЭНЗИМ-А РЕДУКТАЗЫ [11]

|                            | Торговое название оригинального препарата в России | Фирма-производитель, страна | Суточные дозы* |
|----------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|
| <b>Первая генерация</b>    |                                                    |                             |                |
| 1. Ловастатин              | Мевакор                                            | MSD, США                    | 10–80 мг       |
| 2. Симвастатин             | Зокор                                              | MSD, США                    | 10–80 мг       |
| 3. Правастатин             | Липостат                                           | BMS, США                    | 10–40 мг       |
| <b>Вторая генерация</b>    |                                                    |                             |                |
| 4. Флувастатин             | Лескол-форте                                       | Novartis, Швейцария         | 80 мг          |
| <b>Третья генерация</b>    |                                                    |                             |                |
| 5. Аторвастатин            | Липримар                                           | Pfizer, США                 | 10–80 мг       |
| <b>Четвертая генерация</b> |                                                    |                             |                |
| 6. Питавастатин            | -                                                  | Nissan Chem., Япония        | 1–4 мг         |
| 7. Розувастатин            | Крестор                                            | AstraZeneca, Великобритания | 10–40 мг       |

**Примечание:** MSD — Merck Sharp & Dohme, Idea; BMS — Bristol-Myers Squibb; \* — начальная и высшая суточные дозы, разрешенные FDA (США).

путем ферментации грибов («естественные» статины), относят ловастатин, симвастатин (полусинтетический статин) и правастатин. Полностью синтетические статины — флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питевастатин. Ловастатин и симвастатин в своей структуре имеют закрытое лактоновое кольцо, которое после поступления в организм гидролизуются, поэтому эти статины считаются про-лекарствами (pro-drugs). Правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питевастатин поступают в организм в активной форме. Лактоновое кольцо у синтетических статинов открыто, в нем метильный радикал замещен либо атомом водорода (правастатин), либо на натриевую (флувастатин) или кальциевую соли (аторвастатин и розувастатин).

Ловастатин (Мевакор) — липофильный статин первой генерации, который вошел в практику лечения гиперлипидемий (ГЛП) в конце 80-х — начале 90-х годов прошлого столетия. По данным многоцентрового исследования **EXCEL** (**EX**Expanded **C**linical **E**valuation of **L**ovastatin), оценивалась эффективность и переносимость препарата в дозе 20–80 мг/сут у 8245 пациентов с умеренно выраженной ГЛП [12]. Повышение активности аспартат- и аминотрансфераз (АСТ и АЛТ соответственно) более трех верхних пределов нормы (ВПН) было отмечено у 1,9 % больных при дозе ловастатина 40 мг/сут, а в группе плацебо — у 1,2 % испытуемых. Мышечные симптомы у больных, принимавших 40 мг/сут ловастатина, были лишь у 0,1 % обследуемых.

В многоцентровом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании по первичной профилактике **AFCAPS/TexCAPS** (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) [13] оценивалось влияние лечения ловастатином 40 мг/сут на частоту сердечно-сосудистых осложнений и общую смертность у мужчин с ГЛП со средним исходным уровнем ХС-ЛПНП 3,88 ммоль/л. За пять лет лечения этот показатель был снижен на 25 % с достижением среднего значения ХС-ЛПНП 2,97 ммоль/л, что привело к относительному снижению риска осложнений ИБС на 36 %. Переносимость лечения была хорошей. Согласно ретроспективному анализу этого исследования, наибольшую пользу от терапии ловастатином получили лица с исходно сниженным уровнем холестерина липопротеида высокой плотности (ХС-ЛПВП). Сегодня эти выводы согласуются с результатами многих последующих исследований (**LIPID**, **CARE**, **TNT**, **PROVE-IT**, **TIMI22**). В настоящее время ловастатин во всем мире почти не назначается, по данным исследования **DYSIS**, из 22000 больных, получавших статины более 3 месяцев, его принимали только 0,8 % больных.

Ловастатин достаточно хорошо изучен и в регрессионных исследованиях (см. ниже), где в качестве контроля применялась повторная коронарная ангиография с количественной оценкой поражения коронарного русла. В частности, в исследовании **MARS** (Monitored Atherosclerosis Regression Study) [14] было показано, что терапия ловастатином способна предотвращать и даже вызывать обратное развитие (регрессию) атеросклероза коронарных артерий и уменьшать их стенозирование.

В этом же исследовании было установлено, что ловастатин замедляет прогрессирование каротидного атеросклероза. Ловастатин снизил общий уровень холестерина на 32 %, низкий уровень ХС-ЛПНП на 38 %, а апо-липопротеина — на 26 %, а также повысил уровень ХС-ЛПВП на 8,5 % ( $p < 0,001$ ). В среднем диаметр стеноза увеличился на 2,2 % в группе плацебо и на 1,6 % — в группе ловастатина ( $p > 0,20$ ). Для поражения 50 % и выше увеличение диаметра стеноза в среднем составило 0,9 % в группе плацебо, в то время как в группе ловастатина этот показатель снизился на 4,1 % ( $p = 0,005$ ).

Правастатин — гидрофильный статин I генерации — также неплохо зарекомендовал себя в рандомизированных клинических исследованиях с жесткими конечными точками. В самом первом исследовании по первичной профилактике со статинами **WOSCOPS**, в котором участвовало 6595 шотландских мужчин в возрасте 45–64 лет, пятилетний прием правастатина в дозе 40 мг/сут способствовал достоверному снижению коронарных событий на 31 % и недостоверному снижению общей смертности на 22 % [15]. Доказательную базу правастатина прекрасно дополняют результаты многоцентровых исследований по вторичной профилактике **LIPID** и **CARE** и **PROSPER** [16–18]. **CARE** — (Cholesterol And Recurrent Events) [16] — считающееся «классическим» исследование по вторичной профилактике ИБС у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе и нормальным (менее 6,2 ммоль/л) уровнем общего холестерина. В нем участвовало 4159 пациентов (14 % женщин) в возрасте 21–75 лет. В этом исследовании в течение 5 лет больные принимали правастатин в дозе 40 мг/сут или плацебо. Исследование **CARE** характеризуется следующими особенностями: 1) большинство больных имели невысокий уровень ХС-ЛПНП (3,0–4,5 ммоль/л) и триглицеридов ( $\leq 4$  ммоль/л); 2) в исследование включались пациенты с дисфункцией левого желудочка; 3) большинство (83 %) больных принимали аспирин, 39 % — антагонисты кальция и 40 % — бета-блокаторы. Среднее снижение уровня ХС-ЛПНП составило 28 %, что сопровождалось снижением показателей коронарной смертности и нефатальных инфарктов на 24 %, необходимости в операциях коронарного шунтирования (КШ) и транскатетеральной ангиопластики (ТКАП) — на 27 % и инсультов — на 31 % [31]. Основным выводом исследования **CARE** сформулирован следующим образом: каким бы ни был исходный уровень ХС-ЛПНП у больных ИБС, он будет все равно высоким, и его снижение примерно на треть приводит к достоверному уменьшению количества фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

**LIPID** — (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) [17] — это одно из крупных и самых долгих (6 лет) исследований, проведенных в Австралии, в котором участвовали почти 18 тысяч мужчин и женщин с ИБС (с инфарктом миокарда в анамнезе или без него). Больные из группы активной терапии получали правастатин в дозе 40 мг/сут в течение более 6 лет. Средние исходные показатели липидов, как и в исследовании **CARE**, были невысокими: общий ХС — 5,6 ммоль/л, триглицериды — 1,7 ммоль/л, ХС-ЛПНП — 3,6 ммоль/л.

**НЕКОТОРЫЕ «РЕГРЕССИОННЫЕ» ИССЛЕДОВАНИЯ СТАТИНОВ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОВТОРНОЙ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ**

| Исследование | Количество больных | Длительность, годы | Препарат, мг/день | % Δ ХС-ЛНП | % Δ MLD * в группах активной терапии |
|--------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------|--------------------------------------|
| MAAS [19]    | 345                | 4                  | Симвастатин 20    | - 31 %     | -0,04 мм                             |
| CCAIT [20]   | 299                | 2                  | Ловастатин 37     | - 29 %     | -0,05 мм                             |
| REGRESS [21] | 653                | 2                  | Правастатин 40    | -29 %      | -0,03 мм                             |
| LCAS [22]    | 429                | 2,5                | Флювастатин 40    | -22 %      | -0,03 мм                             |
| CIS [23]     | 229                | 2,3                | Симвастатин 34,5  | - 35 %     | -0,02 мм                             |
| PLAC-I [24]  | 408                | 3                  | Правастатин 40    | - 28 %     | -0,04 мм                             |

**Примечание:** ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; \* MLD (Mean Luminal Diameter) — средний диаметр просвета коронарной артерии.

Уровень ХС ЛПНП у больных, принимавших правастатин, снизился на 25 %. Частота смертельных исходов от ИБС в группе правастатина достоверно уменьшилась на 24 %; количество нефатальных/фатальных сердечно-сосудистых событий — на 24 %, необходимость в операциях реваскуляризации коронарных сосудов — на 20 % [15].

В исследовании **PROSPER** [18] изучалась клиническая эффективность правастатина у 5804 мужчин и женщин с высоким риском развития ИБС и инсульта в возрасте 70–82 лет. Эти больные были случайным образом распределены на две группы — на прием правастатина 40 мг/сут или плацебо в течение 3,2 года. В ходе исследования уровень ХС-ЛПНП в группе правастатина был снижен на 34 %, что сопровождалось достоверным снижением комбинированной конечной точки (коронарная смерть + нефатальный инфаркт миокарда + фатальный и нефатальный инсульт) — на 15 %. Большие коронарные события (нефатальный инфаркт миокарда + внезапная смерть) в группе лечения правастатином была также достоверно снижена на 19 %. Интересно, что в исследовании **PROSPER** не было достигнуто достоверного снижения количества инсультов, хотя это грозное осложнение, как правило, тесно связано с пожилым возрастом и артериальной гипертензией. Вероятно, период лечения правастатином был недостаточно длительным — 3,2 года в отличие от 5 лет в других аналогичных исследованиях. Лечение правастатином также не оказало положительного влияния на когнитивную функцию головного мозга у пожилых больных. По мнению исследователей **PROSPER**, положительные результаты этой работы служат основанием для более активного назначения статинов у больных ИБС старше 70 лет.

**Результаты регрессионных исследований  
симвастатина в дозе 20–40 мг/сут  
с использованием повторной  
коронароангиографии**

Симвастатин, полусинтетический статин 1 генерации, как и ловастатин, полученный из грибов, является неактивным соединением, «пролекарством», и в печени

превращается в активное вещество, ингибирующее ГМГ-КоА-редуктазу. Благодаря высокой афинности к ГМГ-КоА редуктазе, симвастатин, как и другие статины, не связывается больше ни с какими рецепторами и ферментами. Симвастатин по гипохолестеринемическому эффекту примерно в 2 раза сильнее ловастатина, если используются эквивалентные дозировки (1:2). Максимальное ингибирование ГМГ-КоА редуктазы и снижение уровня ХС происходит через 4 часа после приема симвастатина. Симвастатин (Зокор) стал активно применяться в США и странах Западной Европы с 1987 г. В сравнительных исследованиях с другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы симвастатин в дозе 20–80 мг/сут продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность, и снижение ХС-ЛНП на 30–50 %. Симвастатин — классический липофильный статин, характеризуется невысокой биодоступностью (14 %), катаболизируется через изоформу цитохрома P450 3A4, абсорбция его составляет 30 %, 13 % препарата экскретируется через почки, период полужизни в плазме крови составляет 2–3 часа.

Впервые статины были назначены для лечения больных с наследственной гиперхолестеринемией в начале 70-х гг. в Японии [19] и до сих пор являются препаратами выбора (в высоких дозах и в комбинации с другими препаратами) для лечения у этой тяжелой категории. В 80-90-х гг. прошлого века в липидных клиниках США и Западной Европы были запланированы и проведены так называемые «регрессионные» клинические исследования, в которых в качестве контроля за качеством гипополипидемической терапии была использована повторная количественная ангиография (табл. 2). Как видно из таблицы, в этих исследованиях принимало участие не более 500 пациентов, статины использовались в монотерапии в средних дозах, средний процент снижения уровня ХС-ЛНП составил 20–30 %, что привело к весьма умеренной «анатомической» регрессии в коронарных сосудах на сотые доли миллиметра.

Зокор использовался в трех регрессионных исследованиях — **MAAS** (4 года, 20 мг), **FHRS** (в комбинации с холестирамином и процедурами плазмафереза) и в исследовании **CIS** (2,3 года, средняя доза 35 мг/сут).

**Исследование MAAS [20]** — рандомизированное, двойное — слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором симвастатин в дозе 20 мг/сут назначался 381 мужчине с гиперхолестеринемией на 2 (изначально) и на 4 (продление исследования) года соответственно. Контроль за эффективностью терапии осуществлялся с помощью повторной полуколичественной ангиографии. Лечение Зокором в дозе 20 мг/сут позволило снизить уровень общего ХС на 23 %, ХС-ЛНП — на 31 %, в то время как уровень ХС-ЛВП повысился на 9 % от исходных значений. Сто шестьдесят семь пациентов прошли все три ангиографические исследования. По результатам повторных коронароангиографий через 4 года было получено среднее уменьшение минимального просвета коронарных артерий (Minimal Lumen Diameter, MLD) на 0,04 мм. Прогрессия коронарного атеросклероза была меньше в группе симвастатина, чем в плацебо (41 и 54 пациента соответственно), регрессия — чаще в группе симвастатина (33 и 20 пациентов соответственно). Основным выводом исследования заключался в том, терапия симвастатином в дозе 20 мг/сут приводит к замедлению прогрессии и более частой регрессии атеросклероза в коронарных артериях. Через два года терапии симвастатином 20 мг/сут при проведении повторных ангиограмм никакого преимущества в лечении симвастатином перед плацебо получено не было, поэтому исследование продолжили еще на 2 года. Это говорит о том, что при лечении больных с атеросклерозом коронарных артерий и умеренной гиперхолестеринемией симвастатином 20 мг/сут недостаточно, чтобы остановить прогрессию атеросклероза по крайней мере в течение первых двух лет. **Ретроспективный анализ** целого ряда регрессионных исследований позволил выявить, что шансы на регрессию (обратное развитие) коронарного атеросклероза прямо пропорциональны степени снижения уровня ХС-ЛНП плазмы от исходных значений [26–30]. Как обсуждалось ранее, монотерапия (исследование MAAS, первые 2 года лечения симвастатином 20 мг/сут) приводит к весьма умеренным позитивным изменениям в коронарном русле и вряд ли может быть рекомендована для регрессии атеросклероза.

**В исследовании FHRS (Familial Hypercholesterolaemia Regression Study)** у больных с семейной гиперхолестеринемией, получавших комбинацию ЛНП афереза, симвастатина 40 мг и холестирамина либо только комбинацию симвастатина и холестирамина, был определен диапазон снижения ХС-ЛНП, при котором возможно обратное развитие атеросклероза в коронарных артериях — 40–54 % [22]. Самая первая регрессия атеросклероза в коронарных артериях у больного с семейной гиперхолестеринемией была достигнута в 1989 г. при лечении комбинацией Зокора 40 мг/сут, холестирамина 12–24 г/сут и при проведении процедур плазмафереза с двухнедельным интервалом.

**В исследовании CIS** участвовало 254 мужчин с документированным коронарным атеросклерозом и гиперхолестеринемией [24]. Это было двойное-слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование по влиянию монотерапии Зокором 40 мг/сут на коро-

нарный атеросклероз, которое продолжалось 2,3 года. Снижение уровня ХС-ЛНП на 35 % сопровождалось замедлением прогрессирования атеросклероза в группе активной терапии в пять раз. По результатам этой работы, изменение минимального просвета диаметра по данным количественной ангиографии в группе симвастатина составило -0,02 мм, в группе плацебо — -0,10 мм ( $p = 0,002$ ). По данным вторичного анализа исследования CIS, позитивные изменения в коронарных артериях достоверно коррелировали с достигнутым уровнем ХС-ЛНП ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,003$ ). Лечение Зокором в средней дозе 34,5 мг/сут переносилось хорошо, серьезных побочных эффектов отмечено не было.

Таким образом, в ранних регрессионных исследованиях с симвастатином (**MAAS, FHRS, FH Regression Study**) была продемонстрирована возможность замедления развития/регрессии коронарного атеросклероза у пациентов с семейной/несемейной гиперхолестеринемией. Продолжительность этих исследований составила 2–4 года, Зокор использовался либо в монотерапии 20–40 мг, либо в комбинации с холестирамином и плазмаферезом. Ретроспективный анализ целого ряда регрессионных исследований позволил выявить, что шансы регрессии (обратного развития) коронарного атеросклероза прямо пропорциональны степени снижения уровня ХС-ЛНП плазмы от исходных значений [21–26]. Небольшой выигрыш в коронарной анатомии, полученный в ряде первых регрессионных исследований, сопровождался существенным снижением сердечно-сосудистых событий примерно на треть [29–30]. Это обстоятельство, наряду с хорошей переносимостью и безопасностью лечения статинами, послужило обоснованием для проведения крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований с жесткими конечными точками (сердечно-сосудистая и общая смертность).

#### **Регрессионные исследования Зокора 40–80 мг/сут с использованием методов ядерно-магнитного резонанса и внутрисосудистого ультразвука**

В конце прошлого — начале нынешнего века появились современные методы диагностики и мониторинга течения коронарного и каротидного атеросклероза: ядерно-магнитная резонансная томография (ЯМР) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ). В 2002 г. были опубликованы результаты современного регрессионного исследования с Зокором 40 мг/сут у 21 больного с бессимптомной гиперхолестеринемией [31]. Согласно дизайну этого исследования, у этих пациентов с уровнем ХС-ЛНП более 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) с помощью метода ЯМР были проанализированы 44 атеромы в аорте и 32 атеросклеротические бляшки в сонных артериях исходно и спустя каждые 6 месяцев в течение двухлетней терапии Зокором 40 мг/сут. В этом исследовании определялись такие показатели, как просвет сосуда, толщина и площадь сосудистой стенки. Через 6 недель лечения Зокором было отмечено снижение уровня ХС-ЛНП на 38 % и повышение уровня ХС-ЛВП на 5 %. По основным результатам лечения через 12 месяцев приема

симвастина толщина и площадь сосудистой стенки в сонных артериях уменьшились на 8 и 11 % соответственно ( $p < 0,01$ ). Схожие позитивные изменения были получены и для стенки аорты (уменьшение толщины стенки на 10 % и площади сосудистой стенки на 11 %,  $p < 0,01$ ). Важно отметить, что к 12 неделям терапии просвет сосудов практически не изменился, только к 24 месяцам терапии Зокором исследователи зарегистрировали небольшое увеличение просвета аорты на 5 % и сонных артерий на 6 %.

Выводы по регрессии атеросклероза, полученные в этом исследовании, справедливы для экстракоронарного атеросклероза (аорта и сонные артерии).

В литературе есть данные, что липидснижающая терапия Зокором в дозе 20–80 мг/сут приводит к более ранней — через 6 месяцев — регрессии атером в грудном отделе аорты [32]. Согласно протоколу исследования, 27 пациентов с документированным атеросклерозом по крайней мере одной сосудистой (аорта, коронарные или сонные артерии) локализации после рандомизации получали 20 или 80 мг симвастина в сутки в течение 6 месяцев. В ходе терапии симвастином (разница для каждой дозы в статье не приводится), была отмечена регрессия объема атером с  $3,3 \pm 1,4$  до  $2,9 \pm 1,4$  см<sup>3</sup> (-12 %,  $p < 0,02$ ), в то время как площадь бляшек снизилась с  $1,63 \pm 0,7$  до  $1,3 \pm 0,69$  см<sup>2</sup> (также -12 %). Аналогично выводам предыдущей работы 6 месяцев лечения симвастином 20–80 мг/сут не привели к достоверному изменению просвета сосудов и поперечной площади просвета сосуда (cross-sectional lumen area). Средний возраст больных в этом исследовании был 69 лет, 77 % мужчин, 90 % обследуемых принадлежали белой расе, 69 % имели артериальную гипертонию, и 100 % пациентов до включения в исследование принимали статины (длительность этого приема не известна). При дальнейшем статистическом анализе было отмечено, что регрессия атером достоверно коррелировала со степенью снижения ХС-ЛНП после коррекции на возраст, пол, семейный анамнез, наличие коронарной болезни сердца и другие факторы.

ВСУЗИ коронарных артерий — новый современный метод диагностики коронарного атеросклероза, который прочно вошел в современную научную практику. С помощью этого метода было проведено несколько важных клинических исследований по влиянию агрессивной липидснижающей терапии на течение коронарного атеросклероза (исследования ASTEROID, REVERSAL). Этот метод был выбран для оценки влияния терапии симвастином 40 мг/сут на течение коронарного атеросклероза у 40 мужчин с гиперхолестеринемией, ИБС, перенесших операцию реваскуляризации коронарных артерий [33]. ВСУЗИ проводилось исходно и спустя 12 месяцев после начала лечения Зокором для оценки динамики толщины и объема комплекса бляшка + интима-медия (Б + И) и объем внешней эластической мембраны (ВЭМ). Согласно результатам этой работы, лечение симвастином 40 мг/сут способствует достоверному уменьшению объема комплекса Б + И на 6 % ( $p < 0,002$ ) и недостоверному уменьшению объема внешней эластической мембраны на 1,8 %. Как и в двух предыдущих работах, достоверного

увеличения просвета артерий за 12 месяцев лечения получено не было.

Таким образом, старые, «классические» регрессионные исследования, а также современные работы по обратному развитию атеросклероза с использованием новых методов убедительно продемонстрировали возможность обратного развития атеросклероза в разных сосудистых бассейнах при лечении Зокором 20–80 мг/сут за 6–24 мес. С учетом найденных корреляций между степенью снижения ХС-ЛНП и шансами на регрессию/стабилизацию атеросклеротического процесса для повседневной клинической практики можно рекомендовать назначение Зокора в суточной дозе 40 мг/сут на период как минимум 24 месяца. Во всех вышеуказанных работах лечение Зокором переносилось хорошо, отмены препарата из-за побочных реакций не зарегистрировано.

#### **Обоснование повышения доз статинов в клинической практике, эффективность, безопасность и переносимость Зокора 80 и 160 мг/сут**

К началу нынешнего века накопилось достаточно данных по клиническим исследованиям симвастина, аторвастатина в высоких дозах, появились первые сообщения об эффективности и безопасности розувастатина (Крестора) в дозах 40 и 80 мг/сут. Долговременная эффективность и безопасность, а также высокая корреляция между степенью снижения ХС-ЛНП с уменьшением частоты и количества сердечно-сосудистых осложнений послужили обоснованием для повышения суточных доз статинов в клинической практике [6, 9, 11]. В научной литературе появились сообщения о первом опыте лечения симвастином в дозе 80–160 мг/сут (1997 г.), аторвастатином (1998–2000 гг.) и розувастатином в дозе 80 мг/сут (2000 г.), а также церивастатином 8 г/сут (2000 г.) и питавастатином 8 мг/сут (2000 г.) [11].

Симвастатин (Зокор), который к началу века стал самым назначаемым статином в мире, к 2000 г. был достаточно хорошо изучен не только в плацебо-контролируемых исследованиях, но и в максимальных суточных дозах 80–160 мг [34–40].

#### **Симвастатин (ЗОКОР) 20–40 мг/сут в плацебо-контролируемых исследованиях с жесткими конечными точками**

**Исследование 4S** — одно из самых цитируемых в мировой научной литературе. Это первое эпохальное («land-mark») исследование, которое показало отчетливое улучшение прогноза в тяжелой категории пациентов, которые получали монотерапию симвастином 20–40 мг/сут по сравнению с плацебо [3]. Это первое длительное (5,4 года) плацебо-контролируемое исследование с использованием симвастина 20–40 мг/сут, в котором участвовало 4444 человека с ИБС. В 4S впервые изучалось влияние лечения симвастином 20–40 мг/сут на общую смертность. Снижение уровня общего ХС, ХС-ЛНП и повышение общего ХС составило -25 %, -35 % и +8 % соответственно. В этом исследовании участвовали больные ИБС с инфарктом миокарда в анамнезе, в возрасте

35-70 лет, с исходным уровнем общего ХС 213–309 мг/дл. Снижение уровня ХС-ЛНП за 5 лет наблюдения составило 36 %, что привело к снижению общей смертности на 30 %. Количество больших коронарных событий снизилось на 34 %, сердечно-сосудистая смертность — на 42 %, необходимость в операциях реваскуляризации миокарда — на 37 %. Это исследование развеяло сомнения о необходимости гиполипидемической терапии у больных ИБС и ответило на многие вопросы по безопасности длительного снижения ХС у больных ИБС. Результаты этого эпохального исследования в значительной мере способствовали развитию препаратов статинов как класса. Отдельный интерес вызывают результаты восьмилетнего наблюдения за пациентами, которые участвовали в исследовании 4 S [18]. В частности, в группе пациентов, принимавших Зокор 20–40 мг/сут, было высокодостоверное снижение общей смертности (-30 %), сердечно-сосудистой смертности (-33 %), коронарной смертности (-38 %), а также тенденция к меньшему числу новых случаев онкологии (-27 %). После результатов исследования 4S статины стали активно назначаться больным ИБС, перенесшим инфаркт миокарда, также были запланированы и успешно завершены исследования со статинами с жесткими конечными точками, которые сегодня считаются «классикой» профилактической кардиологии и липидологии.

**Исследование защиты сердца (Heart Protection Study, HPS)** — самое крупное многоцентровое исследование Зокора в фиксированной дозе 40 мг/сут, которое когда-либо проводилось в мировой клинической практике. Достаточно указать, что в отборе (скрининге) участвовало 63603 пациента, в исследование было включено 20536 больных. Исследование защиты сердца проводилось в 69 клиниках Великобритании с июля 1994 по октябрь 2001 г.; срок наблюдения составил 5 лет. Следует подчеркнуть, что основными организаторами и спонсорами этой работы явились независимые медицинские организации (Британская Организация Сердца и Медицинский Научный Совет Великобритании — British Heart Foundation, Medical Research Council, UK). Фармацевтические компании Мерк Шарп и Доум (США) и Хоффман-ля Рош (Швейцария) предоставили образцы для этого исследования, но не принимали участия в формировании дизайна, проведении исследования и подготовке результатов к публикации.

Из 20536 пациентов, включенных в исследование, 5082 больных были женщины (25 %), 5806 (28 %) были лица старше 70 лет. Сорок один процент больных (8510 чел.) в прошлом перенесли инфаркт миокарда, у 4876 (25 %) пациентов была документирована другая форма ИБС. У 1820 (9 %) пациентов был диагностирован атеросклероз сонных, у 2701 (13 %) — периферических артерий; у 3982 (19 %) больных — сахарный диабет 2 типа. Гипертоническая болезнь, требующая приема препаратов, была у 8457 (41 %) больных, включенных в HPS. Средние уровни липидов у рандомизированных больных были следующие (ммоль/л): общий ХС — 5,9 ммоль/л; триглицериды — 2,1 ммоль/л; ХС-ЛНП — 3,4 ммоль/л; ХС-ЛВП — 1,06 ммоль/л. К началу HPS были опубли-

кованы официальные Европейские Рекомендации для лечения больных ИБС. Эти обстоятельства, вероятно, повлияли на то, что в группе плацебо процент больных, получавших статины, возрос с 4 % (1-й год исследования) до 32 % (5-й год исследования). Это не могло не повлиять на конечные результаты работы HPS. Комплаентность (приверженность к терапии) в группе лечения симвастином была очень высокой в течение всего исследования и составила в среднем 85 %. Средняя разница по липидам между группами, получавшими симвастатин и плацебо, составила по общему ХС -1,7 ммоль/л на первом году наблюдения и -0,8 ммоль/л на 5-м году наблюдения, в среднем — 1,2 ммоль/л. По основным результатам HPS прием симвастатина 40 мг/сут в течение 5 лет позволил достоверно снизить сердечно-сосудистую смертность на 17 % ( $p < 0,0001$ ), частоту любого большого сердечно-сосудистого события на 24 % ( $p < 0,0001$ ) и общую смертность на 13 % ( $p = 0,0003$ ), при этом не отмечено достоверного увеличения количества смертей от несосудистых причин, включая злокачественные образования. **В этом проспективном исследовании** впервые было показано, что лечение Зокором достоверно снижает риск фатального и нефатального инсульта независимо от этиологии (-25 %) и необходимость операций реваскуляризации (-24 %). Достоверное снижение количества смертей или серьезных сердечно-сосудистых событий было зафиксировано уже к началу второго года лечения; максимальное их снижение — на третьем году исследования. Польза от лечения симвастином не зависела от пола, возраста (включая лиц старше 70 лет), исходного уровня ХС, процента снижения ХС-ЛНП, предыдущего медицинского анамнеза и т.д. Переносимость лечения Зокором была хорошей. Повышение активности трансаминаз печени (АСТ и АЛТ) более 4 верхних пределов нормы (ВПН)\* наблюдалось у 0,42 % больных, принимавших симвастатин, и у 0,32 % пациентов из группы плацебо (различия были статистически не достоверны). Еще реже регистрировалось повышение активности креатинфосфокиназы более 10 ВПН (0,11 % — симвастатин и 0,06 % — плацебо). Такое серьезное осложнение, как рабдомиолиз (распад мышечной ткани), на фоне лечения симвастином было зарегистрировано у 5 человек (0,05 %) и у 3 больных на фоне приема плацебо (0,03 %), разница не была статистически значимой. Отмена Зокора из-за повышения активности ферментов печени была зарегистрирована у 48 человек (0,5 %) по сравнению с 35 (0,3 %) в группе плацебо, разница также была статистически недостоверной. Результаты исследования HPS, в известной мере, противоречат правилу «чем ниже, тем лучше», за исключением, пожалуй, больных с семейной ГЛП с уровнем общего холестерина 10 ммоль/л и выше. По данным HPS, наибольшая польза от лечения симвастином была достигнута в диапазоне исходных значений ХС-ЛНП от 3,0 до 3,5 ммоль/л и была одинаковой при уровне ХС-ЛНП  $< 3,0$  и  $> 3,5$  ммоль/л. В отношении триглицеридов отмечается некоторое преимущество симвастатина при их уровне менее 2 ммоль/л, что вполне объяснимо — статины наиболее эффективны при лечении ГЛП 2а типа. Лечение симвастином имело также

некоторые преимущества в отношении уменьшения риска развития сердечно-сосудистых событий у лиц со сниженным уровнем ХС-ЛВП, то есть при более высоком значении индекса атерогенности (это уже обсуждалось выше). Таким образом, если ориентироваться на исходные значения липидов, лечение симвастатином снижает риск серьезных сердечно-сосудистых событий при разных уровнях ХС-ЛВП, имеет некоторые преимущества при лечении больных с нормальными триглицеридами и исходно низким уровне ХС-ЛВП.

Как уже указывалось выше, лечение симвастатином приводит к достоверному снижению количества сердечно-сосудистых событий независимо от пола пациентов. В ранее опубликованных статьях указывается, что процент женщин, участвовавших в контролируемых исследованиях, был относительно невелик. В частности, в исследовании LIPID участвовало 17 % женщин, в LCAS — 22 %, в CARE — 14 %, в 4S — 19 % женщин. В некоторых исследованиях принимали участие только мужчины (WOSCOPS, VA-HIT). В Исследовании защиты сердца было рандомизировано 5082 (25 %) женщин; из них 2542 получали симвастатин и 2040 — плацебо. Снижение риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений было практически одинаковым для мужчин и женщин и составило 24 %, с небольшой тенденцией в пользу мужчин, что, впрочем, может быть объяснено относительно большим количеством лиц мужского пола, включенных в HPS. Результаты по безопасности лечения симвастатином, по данным Исследования защиты сердца, весьма убедительны. Долговременный прием этого препарата в большой когорте больных ( $n = 10269$ ) разного пола, возраста, исходными данными анамнеза и различными сопутствующими заболеваниями не сопровождался сколько-либо клинически значимым повышением активности АСТ, АЛТ и креатинфосфокиназы. Важно отметить, что в HPS не зафиксировано повышения смертности от несердечных причин, включая онкологические заболевания. В группе симвастатина отмечено 814 случаев рака различной локализации, в группе плацебо — 803 (различия статистически не значимы). Симвастатин является наиболее хорошо изученным статином среди других представителей класса ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы с доказанной эффективностью и долговременным (более 20 лет) хорошим профилем переносимости и безопасности.

Ранее проведенные контролируемые клинические исследования с использованием статинов нередко исключали лиц пожилого возраста, или пропорция лиц старше 65 лет в них была сравнительно мала. К примеру, в исследовании 4S доля лиц старше 65 лет была 23 %, в исследовании LIPID — 24 %. Исключением может служить популяция исследования CARE, где лица старше 60 лет составили 51 %. В исследование HPS было включено достаточное большое число пациентов пожилого возраста, при рандомизации 5806 (25 %) лиц были в возрасте 70 лет и старше. Исследование HPS включало приблизительно такое же число пациентов, как и **PROSPER**, но продолжалось дольше на 2 года. В подгруппе пожилых пациентов, включенных в Исследование защиты сердца, было получено высокодостоверное снижение сердечно-

сосудистой смертности на 24 %, такое же, как и в других возрастных подгруппах, включая лиц моложе 70 лет. Интересно отметить, что в HPS, в отличие от PROSPER, было получено достоверное снижение инсульта независимо от этиологии (см. ниже). Как известно, инсульт является одной из основных причин смертности у лиц пожилого возраста. Вероятно, для предупреждения этого серьезного осложнения требуется лечение статинами в средних дозах требуется больше времени, чем 3 года.

Сахарный диабет 2 типа является серьезной медицинской и социальной проблемой во всем мире. По эпидемиологическим данным 1999 г., только в США насчитывалось более 10 млн. больных сахарным диабетом 2 типа и дополнительно 5,4 млн., у которых сахарный диабет есть, но еще не документирован в медицинских учреждениях. Важно учитывать, что среди всех пациентов с сахарным диабетом 90 % приходится на инсулин-независимый сахарный диабет (ИНСД), являющийся независимым фактором риска ИБС. Сахарный диабет 2 типа приводит к сердечно-сосудистым осложнениям в 70 % случаев. По данным пересмотра Национальной Образовательной Программы По Холестерину (NCEP ATP III), ИНСД считается эквивалентом ИБС. Это значит, что больным с уточненным диагнозом инсулиннезависимого сахарного диабета рекомендовано назначать статины, как будто у них уже имеется ИБС. До HPS клиническая польза применения ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы у больных с ИНСД ограничивалась ретроспективными данными исследований, в которых по критериям включения попадали больные с коронарным атеросклерозом, ГЛП и гиперхолестеринемией. К примеру, подгрупповой анализ исследования CARE продемонстрировал снижение относительного риска повторных коронарных событий у 586 (14,1 %) больных ИНСД. Еще более выраженное снижение риска у больных сахарным диабетом (-55 %) было получено в подгрупповом анализе известного исследования 4S, где был использован симвастатин 20–40 мг/сут в течение 5 лет у больных, перенесших инфаркт миокарда. Больные, включенные в исследование 4S, имели тяжелый исходный статус (перенесенный инфаркт миокарда), соответственно, в подгруппе больных сахарным диабетом (+ еще один фактор риска ИБС) была получена максимальная польза от применения симвастатина (-55 % снижение риска у больных ИНСД и -42 % у всех больных в 4S соответственно). Строго говоря, пока лишь одно исследование DAIS было проведено в популяции больных с компенсированным сахарным диабетом 2 типа, где использовался микроинсулинизированный фенотиад (Липантил 200 М). Ранее нами было показано, что при вторичной дислипидемии, обусловленной некомпенсированным сахарным диабетом с уровнем гликозилированного гемоглобина  $HbA1c = 11,3$  %, практически невозможно добиться снижения триглицеридов до рекомендуемой нормы  $< 1,7$  ммоль/л. Как известно, повышение уровня триглицеридов за счет ремнантных частиц и снижение уровня ХС-ЛВП являются основными липидными факторами риска при сахарном диабете 2 типа. В исследовании HPS участвовало 3982 (19 %) больных сахарным диабетом; больше, чем в каких-

либо исследованиях такого рода. Средние исходные показатели липидов у 20536 больных, включенных в HPS, «воспроизвели» фенотип гиперхолестеринемии 2а типа по классификации Фредериксона: общий ХС — 5,9 ммоль/л, триглицериды — 2,1 ммоль/л. При этом фенотипе гиполипидемический эффект статинов и симвастатина, как правило, максимальный. Интересно было бы проанализировать гиполипидемический эффект симвастатина у больных сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование HPS, а также степень компенсации сахарного диабета и возможные корреляции этих показателей с клиническими исходами. По основным результатам Исследования защиты сердца, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа составило 25 %. Интересно отметить, что сочетание ИБС или инфаркта миокарда с сахарным диабетом соответствовало меньшей степени снижения сердечно-сосудистого риска, чем сахарный диабет без признаков ИБС. Это несколько противоречит подгрупповому анализу исследования 4S (см. выше) и концепции «чем хуже исходный клинический статус заболевания, тем лучше клинические результаты лечения». Можно предположить, что сочетание ИБС с ИНСД, в принципе, характеризует более длительное течение сахарного диабета (осложнения уже успели развиваться), более низкую степень его компенсации, выраженную гипертриглицеридемию и, как следствие, меньшую эффективность симвастатина у таких больных. Основные практические выводы по подгруппе больных сахарным диабетом следующие: 1) лечение больных симвастатином 40 мг/сут в течение не менее 5 лет снижает риск сердечно-сосудистых осложнений примерно на четверть; 2) большую пользу профилактики осложнений можно ожидать у больных с компенсированным ИНСД без ИБС с исходным фенотипом ГЛП 2а типа.

Один из наиболее интересных, на наш взгляд, результатов Исследования защиты сердца — снижение риска новых инсультов на 25 % ( $p < 0,0001$ ) независимо от их этиологии (ишемический, геморрагический, неклассифицированный). Основной эффект, как и ожидалось, был получен по снижению инсульта ишемической этиологии (-30 %,  $p < 0,0001$ ). По данным эпидемиологических исследований, факторами риска ишемического инсульта (85 % всех инсультов) являются повышенное артериальное давление, пожилой возраст и атеросклероз в сонных артериях, а не уровень общего ХС или ХС-ЛНП, поэтому этот результат HPS очень важен для клинической практики. По данным исследования Prospective Studies Collaboration, повышенный ХС плазмы крови имеет статистическую связь с частотой инсультов у лиц моложе 45 лет. Применение статинов для профилактики первого инсульта показано у пациентов разных возрастных групп, что подтверждают данные HPS. Снижение риска инсульта в исследовании HPS тем более важно в свете отрицательных результатов в исследовании PROSPER, где достоверного снижения этого осложнения получено не было. В HPS среди 20536 включенных пациентов значительное количество человек ( $n = 8457$ , 41 %) принимали медикаменты по поводу артериальной гипертонии

(фактор риска инсульта), и только для 237 человек (1 %) артериальная гипертензия была единственным критерием включения в исследование! Возможность снижения риска развития инсульта на фоне лечения статинами уже обсуждалась в научной литературе. Этому вопросу посвящен ряд подгрупповых анализов как отдельных исследований, так и мета-анализ нескольких исследований с использованием статинов. В частности, в исследовании 4S на фоне лечения симвастатином 20–40 мг/сут отмечено достоверное снижение числа инсультов и транзиторных ишемических атак на 28 %; шума в сонных артериях на 48 % ( $p = 0,009$ ). При этом кривые Каплана-Мейера, характеризующие наличие этого шума у пациентов в группах симвастатина и плацебо, начинают расходиться уже после первого года лечения Зокором.

Несмотря на успешность исследований по первичной профилактике с использованием правастатина и ловастатина (исследования WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS), решение о назначении ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы больным низкого риска оставалась в плоскости интенсивных дискуссий, главным образом из-за экономических причин. Важность предупреждения первого, порой фатального, инфаркта миокарда подчеркивалась еще в первой образовательной программе по холестерину США (NCEP ATP I). Вторая образовательная программа по холестерину была посвящена вторичной профилактике ИБС (NCEP ATP II), третья (NCEP ATP III) подчеркивает важность гиполипидемической терапии в специальных группах больных (больные сахарным диабетом 2 типа, лица с низким уровнем ХС-ЛНП, атеросклерозом сонных и периферических артерий). В NCEP ATP III также обсуждается важность первичной профилактики атеросклероза у больных с высоким риском развития и прогрессирования атеросклероза и дается конкретный количественный ориентир для назначения гиполипидемической терапии — риск развития осложнений  $> 2$  % в год или  $> 20$  % в течение 10 лет. Согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению атеросклероза 2009 г., в нашей стране для оценки риска в первичной профилактике принята система SCORE. Результаты исследования HPS в значительной мере повлияли на очередной пересмотр образовательной программы по холестерину США (NCEP ATP III, дополнение 2004 г.) [6].

В исследовании IDEAL [19] сравнивались две стратегии по снижению холестерина у больных после инфаркта миокарда — агрессивное снижение ХС (аторвастатин 80 мг/сут) и терапия Зокор 20–40 мг/сут, как было в исследовании 4S. IDEAL — это проспективное, рандомизированное исследование, включившее 8888 пациентов из Северной Европы моложе 80 лет, которые перенесли инфаркт миокарда. Основными критериями оценки эффективности лечения была частота большого коронарного события (коронарная смерть, подтвержденный нефатальный острый инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть с реанимацией). В течение 4,8 года исследования уровень ХС-ЛНП в группе больных, принимавших аторвастатин, поддерживался на уровне 81 мг/дл (2,24 ммоль/л), в группе приема симвастатина — 104 мг/дл (2,68 ммоль/л). Нефатальный острый инфаркт

миокарда произошел у 321 (7,2 %) в группе симвастатина и у 267 (6,0 %) в группе аторвастатина (ОШ 0,83; 95 % ДИ 0,71–0,98;  $p = 0,02$ ). Большие сердечно-сосудистые события произошли у 608 и 533 человек в группах симвастатина и аторвастатина соответственно (ОШ 0,87; 95 % ДИ 0,77–0,98;  $p = 0,02$ ). Возникновение каких-либо коронарных событий было сообщено в 1059 случаях в группе симвастатина и в 898 случаях в группе аторвастатина (ОШ 0,84; 95 % ДИ 0,76–0,91;  $p < 0,001$ ). Смерть вследствие не сердечно-сосудистых причин произошла у 156 (3,5 %) и 143 (3,2 %) в обеих группах соответственно (ОШ 0,92; 95 % ДИ 0,73–1,15;  $p = 0,47$ ). Смерть от любой причины произошла в 374 случаях (8,4 %) в группе симвастатина и в 366 случаях (8,2 %) в группе аторвастатина (ОШ 0,98; 95 % ДИ 0,85–1,13;  $p = 0,81$ ). Серьезные миопатии и рабдомиолиз были редки в обеих группах.

**Выводы:** в данном исследовании пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе интенсивное снижение ХС-ЛНП не приводило к значительному снижению первичных конечных точек и больших коронарных событий, но отмечено снижение риска развития вторичных конечных точек и нефатального острого инфаркта миокарда. Не отмечено также различий в общей смертности. Причины «проигрыша» или «невыйгрыша» агрессивной терапии аторвастатином 80 мг/сут по сравнению со стандартным лечением симвастатином широко обсуждались после оглашения основных результатов **IDEAL** на научных сессиях Американской Ассоциации Сердца 2005 г. К основным критическим позициям в дискуссиях можно отнести следующие положения. 1) В отличие от большинства проектов с высокой дозой аторвастатина (**MIRACLE, TNT, PROVE-IT TIMI 22**) это исследование проводилось в Скандинавских странах и Голландии, где после исследований **4S** и **HPS** назначение статинов после ИМ было обязательным правилом. Большинство больных до включения в исследование уже принимали статины. Если в исследовании **4S** в группе симвастатина (1994 г.) было 16 % больших коронарных событий, то в такой же группе исследования **IDEAL** — только 10 %. 2) При формировании дизайна исследования **IDEAL** руководящий комитет «забыл» включить или намеренно не включил нефатальный и нефатальный инсульт в комбинированную конечную точку, что могло существенно повлиять не в пользу аторвастатина. 3) В высоких дозах аторвастатин может снижать уровень «хорошего» холестерина, что критически важно для регрессии уже существующих атеросклеротических поражений и также могло повлиять на результаты исследования. Таким образом, по основным выводам исследования **IDEAL**, больным после инфаркта миокарда, со стабильной ИБС вполне достаточно средней дозы Зокора — 40 мг/сут, в то время как агрессивная терапия аторвастатином 80 мг/сут может быть зарезервирована для пациентов с острым коронарным синдромом.

#### Клинические исследования симвастатина в комбинированной терапии

С учетом того, что Зокор имеет самую убедительную доказательную базу по безопасности, было решено его

использовать как препарат сравнения во многих проектах по комбинированной терапии (исследования с жесткими конечными точками **IMPROVE-IT, ACCORD, AIM-HIGH**). В мировой научной литературе есть достаточно данных, которые свидетельствуют о хорошей переносимости комбинированной терапии симвастатина с фенофибратом, с никотиновой кислотой и другими дипид-снижающими препаратами (ионно-обменными смолами, эзетролом). Вместе с тем в научной литературе есть несколько работ с хорошими результатами (в отношении уровня липидов и переносимости терапии) использования симвастатина в комбинированной терапии (исследования **HATS, SAFARI, ENHANCE** и т.д.) [41–45]. В исследовании **SAFARI** пациентам с комбинированной гиперхолестеринемией были рандомизированы на прием монотерапии симвастатином 20 мг/сут ( $n = 207$ ) или комбинированную терапию симвастатином 20 мг с фенофибратом 160 мг/сут ( $n = 407$ ), целью исследования было определить, имеет ли преимущества комбинированная терапия фенофибрат + симвастатин в коррекции атерогенной дислипидемии. Группа пациентов, принимавшая комбинированную терапию, продемонстрировала хорошую переносимость и эффективность в снижении атерогенных липидов [42]. В частности, снижение уровня триглицеридов составило 43 %, ХС-ЛНП — 31 %, уровня атерогенного белка апоВ 100 — 33 %, уровень «хорошего» ХС-ЛВП повысился на 19 %.

В плацебо-контролируемом исследовании **HATS** (HDL-Atherosclerosis Treatment Study), проводившемся известным американским специалистом Греггом Брауном [41], выполнялась повторная коронарная ангиография и тестировалась эффективность витаминно-антиоксидантов при добавлении их к симвастатину и в комбинации симвастатин + ниацин по ангиографическим конечным точкам. Пациенты с коронарным атеросклерозом получали лечение симвастатином 10 или 20 мг/сут в зависимости от уровня ХС-ЛНП, а в дальнейшем — комбинированную терапию с ниацином 250 мг/сут с последующей его титрацией до 1000 г в день. Согласно результатам **HATS** по гиполипидемической эффективности, комбинация симвастатина с ниацином позволила существенно снизить уровень ХС-ЛНП на 43,2 % от исходного, триглицеридов — на 37,6 %, липопротеина (а) — на 14,5 %, апоВ-100 — на 38 % и повысить уровень ХС-ЛВП на 29 %. Через 3 года от начала исследования, по данным повторных коронароангиографий, отмечено увеличение среднего диаметра стеноза на 3,9 % в группе плацебо, на 1,8 % в группе приема антиоксидантов, и 0,7 % в группе пациентов, получавших симвастатин + ниацин + антиоксиданты. И, наконец, в подгруппе пациентов, получавших комбинацию симвастатин + ниацин, была зарегистрирована достоверная регрессия коронарного атеросклероза (по среднему диаметру стеноза) на 0,4 % [40]. Вместе с тем с учетом особенностей катаболизма симвастатина через изоформу цитохрома 3A4 P450 этот статин следует с осторожностью назначать в комбинированной терапии с фибратами и никотиновой кислотой, если у этих пациентов есть предикторы миопатий и рабдомиолиза (женский возраст старше 65 лет,

субтильное телосложение, выраженная печеночная и почечная недостаточность и т.д.).

Что касается перспектив для концепции двойного ингибирования (эзетрол, Инеджи) наиболее ожидаемым исследованием с жесткими конечными точками является проект «**IMPROVE-IT**» [45–46]. Основной целью этого исследования является проверка гипотезы, что комбинированная терапия эзетролом 10 мг и симвастатином 20 мг (название этого препарата в США «Виторин», «Инеджи» в Европе и РФ) превосходит в снижении достижения комбинированной конечной точки монотерапию симвастатином в высоких дозах (80 мг/сут) у больных, перенесших острый коронарный синдром. Что касается липидных критериев включения, эта гипотеза проверяется у пациентов с исходно низким уровнем ХС-ЛНП (средний исходный уровень первых 10 000 пациентов составил 97 мг/дл). Основная задача исследования заключается в том, что будет оценена эффективность эзетимиба в дополнительном снижении уровня ХС-ЛНП со 100 до 70 мг/дл. Предполагается, что дополнительное снижение ХС-ЛНП, которое обеспечивает «Инеджи», имеет преимущества перед монотерапией симвастатином. Набор в это исследование начат в 2005 г., но окончательный набор 18000 пациентов планируется завершить в середине июня 2010 г. Основываясь на ранее опубликованных результатах исследований по гиполипидемической эффективности, планируемая разница между уровнями ХС-ЛНП в группах симвастатина 80 мг/сут и Инеджи (10/80 мг) должна составить 15 мг/дл, в ходе длительного наблюдения проверка основной гипотезы с 80 % статистической мощностью может быть проведена при регистрации 5250 сердечно-сосудистых событий. Исполнительный комитет «**IMPROVE-IT**» планирует проводить периодическую оценку эффективности и безопасности лечения Инеджи в середине и незадолго до окончания исследования (75 % ожидаемых сердечно-сосудистых событий). Результаты этого важного исследования ожидаются не ранее 2013 г.

### Заключение

По данным исследования **DYSIS** (2009), симвастатин является самым назначаемым ингибитором ГМК-Ко-А редуктазы в мире (48 % пациентов). Это отражает высокий кредит доверия практических врачей всего мира к препарату симвастатин (Зокор). За последние 15 лет было запланировано и завершено много плацебо-контролируемых исследований с использованием Зокора, результаты которых оказали большое влияние на повседневную практику. В частности, после исследования 4S назначение статинов больным высокого риска, перенесшим инфаркт миокарда, является законом в большинстве стран мира. Исследование защиты сердца позволило в значительной мере пересмотреть международные рекомендации по лечению больных ИБС и атеросклерозом. Под влиянием результатов HPS и других больших исследований были пересмотрены американские рекомендации по борьбе с холестерином (NCEP ATP III, Grundy S. et al., 2004) [4–6]. Симвастатин — самый изученный статин в отношении безопасности терапии, со сроком

наблюдения более 10 лет. Симвастатин — также самый назначаемый статин в РФ (оригинальный препарат + генерические симвастатины). К сожалению, примерно в 50 % случаев в нашей стране симвастатин назначают в начальной дозе 10 мг/сут, что неприемлемо не только для больных высокого риска, но также и для первичной профилактики. Доказательная база по жестким конечным точкам для симвастатина 10 мг/сут вообще отсутствует. По мнению авторов, давно назрела необходимость пересмотреть начальные дозы статинов для лечения больных очень высокого риска.

Определенные перспективы существуют и для препаратов эзетрол и Инеджи. Концепция двойного ингибирования позволяет быстрее и чаще приводить к новым целевым значениям ( $\text{ХС-ЛНП} \leq 2$  ммоль/л) большинство пациентов, которым требуется агрессивная липидснижающая терапия. Таким образом, использование статинов, имеющих убедительную доказательную базу, в адекватных дозах в течение длительного времени, наряду с более активным назначением комбинированной терапии дислипидемий, позволит уменьшить эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране.

### Литература

1. Heron M.P. et al. National vital statistics report // CDC. — 2008. — Vol. 56, № 16. — P. 1–52.
2. Laatikainen T., Critchley J., Vartiainen E. et al. Explaining the decline in heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997 // Am. J. Epidemiol. — 2005. — Vol. 162. — P. 764–773.
3. 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. — Vol. 344, № 8939–8940. — P. 1383–1389.
4. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group // Lancet. — 2002. — Vol. 360, № 9326. — P. 7–22.
5. 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) // J. Am. Med. Assoc. — 2001. — Vol. 285, № 19. — P. 2486–2497.
6. Grundy S.M., Cleeman J.I., Bairey C.N. et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines // Circulation 2004. — Vol. 110, № 2. — P. 227–239.
7. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24, № 11. — P. 987–1003.
8. 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. Heart J. — 2007. — Vol. 28, № 19. — P. 2375–414.
9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр) // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2009. — № 6, прил. 3. — С. 3–58.
10. Desager J.-P., Horsmans Y. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors // Clin. Pharmacokinet. — 1996. — Vol. 31, № 5. — P. 348–371.
11. Сусеков А.В. Обоснование увеличения доз статинов в клинической практике // Терапевт. арх. — 2001. — № 4. — С. 76–80.
12. Bradford R.G., Shear C.L., Chremos A.N. et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) Study results. I. Efficacy in modifying

- plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia // *Arch. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 151, № 1. — P. 43–49.
13. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. The AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels // *J. Am. Med. Assoc.* — 1998. — Vol. 279, № 20. — P. 1615–1622.
  14. Blankenhorn D.H., Azen S.P., Dramsch D.M. et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 119, № 10. — P. 969–976.
  15. Shepherd J., Cobbe S.M., Isles C.G. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333, № 20. — P. 1301–1307.
  16. Sacks F.N., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335, № 14. — P. 1001–1009.
  17. The long-term prevention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary Heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, № 19. — P. 1349–1357.
  18. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 1623–1630.
  19. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors // *J. Lipid Res.* — 1992. — Vol. 33, № 11. — P. 1569–1582.
  20. Effects of simvastatin on coronary atheroma: The Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS) // *Lancet.* — 1994. — Vol. 344, № 8923. — P. 633–638.
  21. Waters D., Higginson L., Gladstone P. et al. Effects of monotherapy with an HMG- Co-A reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Interventional Trial // *Circulation.* — 1994. — Vol. 89, № 3. — P. 959–968.
  22. Groot E., Jukema J.W., Bruschke A.V. et al. Effects of lipid-lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderate elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91, № 10. — P. 2528–2400.
  23. Herd J.A., Ballantyne C.M., Farmer J.A. et al. Effects of Fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS)) // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80, № 3. — P. 278–286.
  24. Bestehorn H.-P., Rensing U.F.E., Roskamm H. et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicentre Coronary Intervention Study (CIS) // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18, № 2. — P. 226–234.
  25. Pitt B., Mancini G.B., Ellis S.G. et al. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC-I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events // *J. Am. Col. Card.* — 1995. — Vol. 26, № 5. — P. 1113–1120.
  26. Thompson G.R., Maher V.M., Matthews S. et al. Familial Hypercholesterolemia Regression Study: a randomized trail of low-density lipoprotein apheresis // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345, № 8953. — P. 811–816.
  27. Thompson G.R. Angiographic trials of lipid-lowering therapy: end of an era? // *Br. Heart J.* — 1995. — Vol. 74, № 4. — P. 343–347.
  28. Waters D. Stabilization of coronary atherosclerosis. — London: Science Press Ltd, 1994. — 76 p.
  29. Thompson G.R., Holyer J., Waters D.D. Percentage change rather than plasma level of LDL- cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1995. — Vol. 6, № 6. — P. 386–388.
  30. Thompson G.R. What targets should lipid-modulating therapy achieve to optimise the prevention of coronary heart disease? // *Atherosclerosis.* — 1997. — Vol. 131, № 1. — P. 1–5.
  31. Corti R., Fuster V., Fayad Z.A. et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerosis lesions: a prospective, randomized, double blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Card.* — 2005. — Vol. 46, № 1. — P. 106–112.
  32. Lima J., Desai M.Y., Steen H. et al. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110, № 16. — P. 2336–2341.
  33. Jensen L., Thayssen P., Pedersen K.E. et al. Regression of coronary atherosclerosis by Simvastatin: a serial intravascular ultrasound study // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110, № 3. — P. 265–270.
  34. Davidson M.H., Stein E.A., Dujovne C.A. et al. The efficacy and six week tolerability of Simvastatin 80 and 160 mg/day // *Am. J. Card.* — 1997. — Vol. 79, № 1. — P. 38–42.
  35. Crouse J.R. III, Frohlich J., Ose L. et al. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1 // *Am. J. Card.* — 1999. — Vol. 83, № 10. — P. 1476–1477.
  36. Wierzbicki A.S., Lumb P.J., Chick G. et al. Comparison of therapy with simvastatin 80 mg and atorvastatin 80 mg in patients with familial hypercholesterolemia // *Intern. J. Clin. Practice.* — 1999. — Vol. 53, № 8. — P. 609–611.
  37. Ose L., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: long-term experience in a large group of patients with hypercholesterolemia. World Wide Expanded Dose Simvastatin Study Group // *Clin. Cardiol.* — 2000. — Vol. 23, № 1. — P. 39–46.
  38. Illingworth D.R., Crouse J.R. 3rd, Hunninghake D.B. et al. A comparison of simvastatin and atorvastatin up to maximal recommended doses in a large multicenter randomized clinical trial // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2001. — Vol. 17, № 1. — P. 43–50.
  39. Davidson M.H., Stein E.A., Hunninghake D.B. et al. for the Worldwide Expanded Dose Simvastatin Study Group. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: worldwide long-term experience in patients with hypercholesterolemia // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2000. — Vol. 10, № 5. — P. 253–262.
  40. De Sauvage Nolting P.R., Buirma R.J., Hutten B.A. et al. Two year efficacy and safety of simvastatin 80 mg in familial hypercholesterolemia (the Examination of Proband and Relatives in Statin Studies with Familial Hypercholesterolemia [ExPRESS FH]) // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 90, № 2. — P. 181–184.
  41. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins or the combination for the prevention of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 22. — P. 1583–1592.
  42. Grundy S.M., Vega G.L., Tomassini J.E. et al. Correlation of non-high density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B during simvastatin+fenofibrate therapy in patients with combined hyperlipidemia (a subanalysis of the SAFARI trial) // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 104, № 4. — P. 548–553.
  43. Grundy S., Vega G.L., Yuan Z. et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial) // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 15, № 4. — P. 462–468.
  44. Kastelein J.J.P., Akdim F., Stroes E. et al. for the ENHANCE investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 14. — P. 1431–1443.
  45. Canon C.P., Giugliano R.P., Blazing M.A. et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156, № 5. — P. 826–832.
  46. Califf R., Lokhnygina Y., Cannon C.P. et al. An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design // *Am. Heart J.* — 2010. — Vol. 159, № 5. — P. 705–709.