

Эффективность и безопасность аторвастатина у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Вновь вернемся к результатам российского исследования ОСКАР 2006

С.А. Шальнова^{1*}, А.Д. Деев², Н.В. Киселева²

¹ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ»; ²ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии». Москва, Россия

Atorvastatin effectiveness and safety in patients with high cardiovascular risk. Revising the results of the OSCAR Study (2006)

S.A. Shalnova^{1*}, A.D. Deev², N.V. Kiseleva²

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние аторвастатина (Аторис, KRKA) на основные клинические показатели у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, которые участвовали в российском исследовании ОСКАР 2006.

Материал и методы. Таких пациентов оказалось 930, из них 472 — мужчины. Средний возраст пациентов — 57,8 лет. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 80,1% мужчин и 70,0% женщин. Все больные были разделены на три группы в зависимости от статуса ИБС: без ИБС; с неосложненной ИБС; тяжелой ИБС (больные с инфарктом миокарда, мозговым инсультом, реваскуляризацией в анамнезе). Всем больным определяли факторы риска, антропометрические и гемодинамические показатели, параметры липидного обмена. Генерик аторвастатина назначали в фиксированной стартовой дозе 10–20 мг/сут. Продолжительность исследования ~ 1,5 мес.

Результаты. Через 8 нед. приема Аториса отмечено достоверное снижение показателей гемодинамики, липидного обмена. Важно отметить, что больные тяжелой ИБС имели менее выраженную динамику показателей липидов и одновременно чаще достигали их целевых уровней, т.к. большинство этих больных сразу получали более высокие дозы аторвастатина. Значимо снизился расчетный суммарный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Препарат хорошо переносился.

Заключение. Препарат аторвастатина Аторис (KRKA, Словения) в реальной клинической практике эффективен и безопасен. Он снижает риск ССО, увеличивая продолжительность и качество жизни пациентов высокого риска

Ключевые слова: пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, липидный обмен, статины, исследование ОСКАР.

Aim. To investigate the effects of a atorvastatin (Atoris, KRKA) on major clinical parameters in patients with high cardiovascular risk — the participants of the OSCAR Study (2006).

Material and methods. The total number of high-risk patients was 930 (472 men). The mean age was 57,8 years. Coronary heart disease (CHD) was diagnosed in 80,1% of men and 70,0% of women. All participants were divided into three groups by their CHD status: no CHD; with uncomplicated CHD; with CHD complications (myocardial infarction, stroke, and revascularisation in anamnesis). In all patients, the levels of risk factors, lipid profile, anthropometric and hemodynamic parameters were assessed. A generic atorvastatin was administered in a fixed start dose of 10–20 mg/d. The duration of the study was approximately 1,5 months.

Results. After 8 weeks of Atoris treatment, a significant improvement in hemodynamic and lipid parameters was observed. In patients with CHD complications, lipid profile dynamics was less manifested, but the prevalence of target lipid level achievement was higher, since these individuals started with higher doses of atorvastatin. The total risk of fatal cardiovascular events reduced significantly. Atorvastatin was well-tolerated.

Conclusion. Atorvastatin (Atoris, KRKA) is effective and safe in real-world clinical practice. It reduces the risk of cardiovascular events and mortality, also improving quality of life in high-risk patients.

Key words: High-risk patients, lipid metabolism, statins, OSCAR Study.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: sshalnova@gnicpm.ru

[¹Шальнова С.А. (*контактное лицо) — руководитель отдела планирования и координации научных исследований, ²Деев А.Д. — руководитель лаборатории биостатистики, ²Киселева Н.В. — в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ].

Стало привычным начинать публикации, посвященные медицинским кардиологическим проблемам, с упоминания о высокой смертности, в т.ч. сердечно-сосудистой. Цивилизация принесла человечеству не только блага, но и многочисленные факторы риска (ФР), которые, формируясь в детском возрасте, сопровождают человека всю жизнь, и как результат способствуют эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уносящих жизни и здоровье населения в трудоспособном возрасте. Осознав и подсчитав грядущие потери, прагматичный Запад со второй половины прошлого века начал серьезную борьбу за жизнь своих сограждан. Сегодня имеет место устойчивое снижение смертности, как от всех причин, так и от ССЗ [1,2]. В последние годы эти тенденции наблюдаются и в странах Восточной Европы. В России только в последние пять лет отмечается неуверенное изменение ситуации, в значительной степени, связанное со снижением смертности от ССЗ [3].

В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе большинства ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), заболевания периферических артерий (ЗПА) лежит атеросклероз, развитие и прогрессирование которого ассоциируется с дислипидемией. Это утверждение было доказано результатами множества эпидемиологических, проспективных исследований, подтвердивших, что уровни общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в значительной степени определяют риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4-8]. Показано, что сочетание повышенного уровня липидов и ССЗ значительно увеличивает риск ССО [9-11].

Несомненным достижением медицины в борьбе с атеросклерозом является создание ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы или статинов, которые стали неотъемлемой частью стратегии и тактики профилактики ССО для кардиолога и врача общей практики, поскольку они вызывают более выраженное снижение ОХС и ХС ЛНП и лучше переносятся, чем другие липид-снижающие препараты (ЛСП).

Результаты крупных, рандомизированных, проспективных, клинических исследований и мета-анализов свидетельствуют о несомненной пользе назначения статинов для предупреждения как фатальных, так и нефатальных ССО [12-20].

В настоящее время в руководствах предлагаются более низкие целевые уровни показателей липидов, поскольку имеются неопровержимые доказательства того, что чем ниже эти уровни, тем меньше риск ССО. Очевидно, что для достижения этой цели требуются более агрессивная терапия ЛСП. При этом не только больные ИБС, но и больные с так называемыми эквивалентами ИБС, должны получать ЛСП. Последние исследования позволяют

рекомендовать профилактическое использование статинов. В частности, в 2010г FDA (Food and Drug Administration USA) зарегистрировала новое показание для оригинального статина, розувастатина, — первичная профилактика ССЗ.

В связи с этим вопросы переносимости и безопасности статинов остаются актуальными в практике врача. Иными словами, врачи и больные хотят быть уверены, что лечение статинами, тем более в высоких дозах, является безопасным.

В настоящее время основной стратегией клинической практики является стратегия высокого риска, а современной парадигмой профилактики — оценка суммарного риска. Интерес к этому вопросу естественно увеличил число исследований, относящихся к реальной практике. В российских, клинко-эпидемиологических исследованиях по лечению дана подробная характеристика пациента высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) в России. Одним из первых таких исследований был образовательный проект ОСКАР (ЭпидемиОлогия и оСобенности терапии пациентов высоКого риска в реАльной клинической пРактике 2005-2006), в котором приняли участие 235 врачей из 36 городов Российской Федерации. Каждый врач последовательно включал в исследование больных обоего пола в возрасте 35-75 лет с ИМ, и/или перенесших операции реваскуляризации миокарда в анамнезе, и/или стабильной стенокардией, сахарным диабетом 2 типа (СД-2), поражением сонных артерий и ЗПА, высоким ССР событий по шкале SCORE (Systemic coronary risk evaluation) [21]. Всего было обследованы 7098 пациентов.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния аторвастатина (Аторис, KRKA, Словения) на основные клинические показатели у пациентов высокого ССР.

Материал и методы

В анализ были включены данные, полученные в исследовании ОСКАР 2006, касающиеся пациентов, принимавших аторвастатин [22]. Таких оказалось 930, из которых 472 (50,75%) — мужчины. Средний возраст пациентов — 57,8 лет. В исследовании регистрировались социально-демографические характеристики, включая пол, возраст, образование. Помимо этого определялись основные ФР ССЗ и характер предшествующей терапии. У каждого больного измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), рост, вес; индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле $\text{вес}/\text{рост}^2$ ($\text{кг}/\text{м}^2$); определяли ОХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), печеночные ферменты: аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), креатинфосфокиназу (КФК).

Аторвастатин назначали в фиксированной стартовой дозе 10-20 мг/сут. Средняя доза — $14,0 \pm 0,2$ мг/сут. Продолжительность исследования ~ 1,5 мес. ($47,1 \pm 0,2$ сут.). Все больные были разделены на три группы (гр.) в

Таблица 1

Изменение показателей гемодинамики через 8 нед. терапии аторвастатином у пациентов
в зависимости статуса ИБС (М m)

		Мужчины			Женщины		
		ИБС	ИБС+	ИБС-	ИБС	ИБС+	ИБС-
САД, мм рт.ст.		-13,2 (1,67)	-10,6 (0,89)	-14,1 (1,56)	-15,8 (1,39)	-18,0 (1,07)	-14,1 (1,35)
ДАД, мм рт.ст.		-5,6 (1,0)	-4,1* (0,6)	-7,8 (1,0)	-7,3 (0,87)	-8,7 (0,67)*	-6,7 (0,84)
ЧСС, уд/мин		-3,6 (0,83)	-3,9 (0,45)	-4,8 (0,78)	-3,8 (0,69)	-3,4 (0,54)	-3,06 (0,67)
ИМТ		-0,24* (0,09)	-0,27* (0,05)	-0,52 (0,09)	-0,31* (0,08)	-0,31 (0,1)*	-0,5 (0,08)

зависимости от статуса ИБС: I гр. — без ИБС (ИБС-), II гр. — неосложненная ИБС (ИБС) и III гр. — документированная (тяжелая) ИБС (ИБС+). Последнюю гр. составили больные, перенесшие ИМ, или МИ, или процедуру реваскуляризации, или операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). Согласно протоколу исследование было открытым и не рандомизированным.

Следует отметить, что пациенты не получали препараты от лечащего врача, а покупали их сами. Лечение статинами проводилось на фоне базовой терапии.

Результаты

Исходная характеристика пациентов представлена ранее [22]. В исследовании ИБС имели 80,1% мужчин и 70,0% женщин, из них 25,2% пациентов с диагнозом неосложненной ИБС и у половины регистрировали ИБС+. Изменение показателей гемодинамики под влиянием терапии аторвастатином у мужчин и женщин в зависимости от статуса ИБС представлено в таблице 1.

Уже через 8 нед. приема аторвастатина отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД), ЧСС и ИМТ у всех больных, независимо от наличия ИБС ($p < 0,0001$). Различия в САД между гр. с разным статусом ИБС статистически не значимы. Вместе с тем у женщин отмечалось более выраженное снижение АД по сравнению с мужчинами ($p < 0,02$). Обращает на себя внимание, что ДАД у женщин с ИБС+ снижалось достоверно больше, чем у лиц без ИБС, тогда как аналогичный показатель у мужчин напротив был существенно меньше, чем у лиц без ИБС. Различия в динамике ЧСС статистически не значимы и не различались между полами. Наблюдалось достоверное снижение ИМТ у мужчин и женщин с ИБС. Учитывая дизайн исследования, трудно, однако,

сказать, явились ли эти изменения результатом плейотропного эффекта аторвастатина, или снижение давления произошло из-за участия в исследовании, как таковом. Известно, что даже в рандомизированных, сравнительных исследованиях, где в качестве контроля выбиралась обычная терапия, назначаемая врачом, в контрольной гр. отмечается снижение изучаемых показателей, которое объясняется либо эффектом плацебо, либо, так называемым, эффектом Хауторна [23].

Через 8 нед. достоверное снижение всех без исключения показателей липидного обмена также наблюдалось во всех изучаемых гр. ($p < 0,0001$) (таблица 2). Вместе с тем терапия аторвастатином привела к более выраженному снижению ОХС у женщин без ИБС по сравнению с теми, кто имел ИБС+, и большему снижению ТГ у мужчин и женщин без ИБС ($p < 0,03$ и $p < 0,0001$, соответственно).

Необходимо напомнить, что лица без ИБС были достоверно моложе и имели исходно более низкий уровень САД и более высокую концентрацию ХС ЛВП по сравнению с больными ИБС независимо от степени выраженности последней [Уроки ОСКАРА]. Вместе с тем, у них выше или аналогичный уровень ДАД, ЧСС и более высокие значения ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Причем различия статистически значимы. Это можно объяснить тем, что больные ИБС и особенно ИБС+ существенно чаще получали статины до участия в исследовании по сравнению с больными ИБС-: 4,6% и 6,9% vs 2,6%, соответственно ($p < 0,01$).

Важной характеристикой эффективности терапии статинами является достижение целевых значений показателей липидов. В настоящем исследовании в результате лечения ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена через 8 нед. терапии аторвастатином
у пациентов в зависимости статуса ИБС (М m)

		Мужчины			Женщины		
		ИБС	ИБС+	ИБС-	ИБС	ИБС+	ИБС-
ОХС, ммоль/л		-1,56 (0,11)	-1,49 (0,06)	-1,48 (0,1)	-1,50 (0,09)	-1,44* (0,07)	-1,69 (0,08)
ХС ЛНП, ммоль/л		-1,06 (0,15)	-1,13 (0,06)	-1,18 (0,13)	-1,30 (0,11)	-1,13 (0,1)	-1,24 (0,12)
ХС ЛВП, ммоль/л		-0,13 (0,05)	-0,11 (0,02)	-0,11 (0,02)	-0,14 (0,04)	-0,10 (0,03)	-0,18 (0,04)
ТГ, ммоль/л		-0,53* (0,09)	-0,50* (0,04)	-0,93 (0,08)	-0,38* (0,07)	-0,56* (0,05)	-0,66 (0,07)

Таблица 3

Снижение риска фатальных ССО у мужчин и женщин в зависимости от статуса ИБС на фоне терапии аторвастатином

	Лица без ИБС		Лица с ИБС	
	Снижение риска (%)	95% ДИ	Снижение риска (%)	95% ДИ
Мужчины	37,1	32,1 – 41,8	38,0	35,5 – 40,4
Женщины	29,0	24,4 – 33,4	33,3	30,7 – 35,8

достигли только 9,1% пациентов, и 29,2% пациентов достигли уровня ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л. При этом больные ИБС чаще достигали целевых уровней, чем лица без ИБС. Среди больных с диагнозом ИБС + целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л отмечался у 43,3% мужчин и 33,1% женщин, а ИБС – только у 29,7% и 22,3%, соответственно ($p < 0,002$) (рисунок 1).

Таким образом, больные с диагнозом ИБС+ имели менее выраженную динамику показателей липидов, и одновременно чаще достигали целевых уровней. Оказалось, что большинство этих больных сразу получали более высокие дозы аторвастатина (60,1%), что, при учете более низкого исходного уровня ОХС привело к более высокому проценту достижения целевых значений. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что менее выраженная динамика средних уровней ХС ЛНП у лиц с ИБС свидетельствует о необходимости более агрессивной терапии у такого контингента больных. Иными словами, те дозы, что использовались в исследовании, были недостаточны. Причем доля женщин, достигших целевых уровней ХС ЛНП была достоверно меньше, чем мужчин.

В результате лечения расчетный суммарный риск фатальных ССО снизился на 37,1% и 38,0% у мужчин с ИБС- и ИБС, соответственно (таблица 3). У женщин этот показатель составил 29,0% и 33,3%, соответственно, что несколько ниже, чем у мужчин ($p = 0,06$). Снижение риска у мужчин и женщин в сравнении с исходным статистически значимо ($p < 0,0001$).

Исследование показало хорошую переносимость препарата. Были зарегистрированы 27 (2,9%) случаев нежелательных явлений (НЯ), из которых

большая часть приходится на нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (1,8%), изменения ферментов печени (0,4%); мышечная слабость отмечена у 0,2% пациентов. Не было зарегистрировано ни одного тяжелого случая, треть НЯ была оценена как средней тяжести и 65,4% легкой степени.

Анализ печеночных трансаминаз через 8 нед. терапии показал, что средний уровень АСТ и АЛТ увеличился на 8,8 ед. (15,9%) и 6,9 ед. (12,5%), соответственно, КФК на 2,8 ед. (3,6%).

Обсуждение

В настоящей работе не обсуждаются преимущества и недостатки генерических препаратов. Однако следует отметить, что анализируемый препарат выпускается в соответствии с действующим международным стандартом производства (Good Manufacture Practice - GMP), и имеет доказательства фармацевтической и терапевтической эквивалентности по отношению к оригинальному препарату. Эти доказательства получены в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, прямом, сравнительном исследовании INTERnational multicenter randomized double.blind comparison study in parallel groups – Atoris versus Referent Statin [24].

Одна из задач образовательного проекта ОСКАР – продемонстрировать возможности коррекции ФР, используя препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз жизни больного на большом клиническом материале в реальной практике. Не следует забывать, что речь идет о пациентах высокого ССР, половина из которых имели документированную ИБС+ и которым прямо показана терапия статинами, что подчеркивается в многочисленных публикациях и рекомендациях, включая Российские рекомендации ВНОК по коррекции нарушений липидного обмена [25-27]. В ходе исследования больные не получали препарат бесплатно, тем не менее врачам удалось убедить пациентов последовать рекомендациям и принимать купленные ими самими лекарства. Добавление аторвастатина к базовой терапии привело к достоверному снижению липидных показателей у мужчин и женщин у лиц без ИБС и у тех, кому был поставлен диагноз ИБС. Если сравнить эти результаты с полученными в крупных исследованиях, то они, возможно, выглядят достаточно скромно. Однако следует напомнить, что к моменту исследования только 5,3% пациентов, получали статины. Снижение уровней липидов и некоторое снижение АД привели к уменьшению

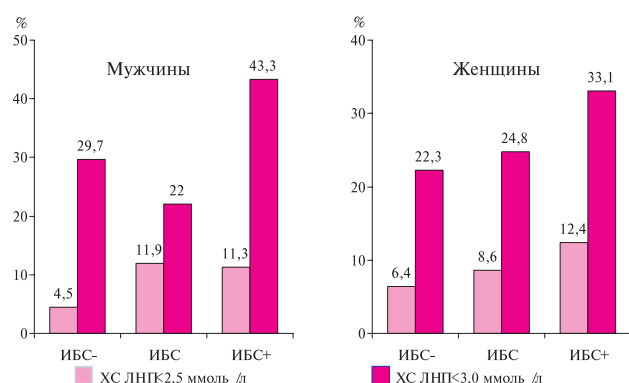


Рис. 1 Эффективность терапии аторвастатином через 8 нед.

суммарного ССР, рассчитанного по результатам российских, проспективных исследований, на 29-38% [28].

По данным известного исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [29] достоверное снижение коронарного риска наступает уже через 90 сут после начала терапии, напротив достоверное снижение риска ишемического МИ наступило только через 2 года. Это свидетельствует о том, что не достаточно только на короткое время снизить уровни ФР. Для того чтобы это снижение привело к улучшению прогноза, необходимо постоянно поддерживать целевые уровни липидов. Следует отметить, что врачи недостаточно активно использовали высокие дозы статинов у больных ИБС, что, собственно и привело к не столь выраженному снижению ОХС.

Вместе с тем результаты исследования весьма обнадеживают с точки зрения безопасности применения аторвастатина, поскольку врачи, опасаясь появления НЯ при лечении статинами, недостаточно активно назначают ЛСП в адекватных дозах. По данным настоящего исследования при использовании аторвастатина наблюдалось всего 27 случаев НЯ (2,9%). Не было зарегистрировано ни одного тяжелого случая, треть НЯ расценили как средней тяжести и 65,4% - легкой степени. С возможным приемом аторвастатина возникновение НЯ связывали у 6,7%. В свою очередь в исследовании АТЛАНТИКА (Аторис в Лечении пациентов с ИБС и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности), также с участием пациентов высокого риска, среднее число НЯ достигало 2,1%, что также свидетельствует о высокой безопасности лечения [30]. В другом исследовании при прямом сравнении генерического и оригинального аторвастатина число и виды НЯ были сопоставимы [24].

В настоящее время можно считать доказанным, что повышение уровней печеночных трансаминаз является дозозависимым и наблюдается при лечении всеми зарегистрированными статинами [31].

Одновременно в 70% случаев происходит спонтанное снижение повышенных печеночных трансаминаз у пациентов, продолжающих принимать статины [32]. В представленном исследовании увеличение средних уровней печеночных ферментов не превышало 16%. Не было зарегистрировано ни одного случая увеличения уровней трансаминаз > 3 верхних границ нормы (ВГН). Аналогично в исследовании АТЛАНТИКА не было получено достоверных различий по динамике активности АСТ и АЛТ, а также КФК и НЯ в виде миопатии за весь период наблюдения. Только у одного пациента из гр., в которой проводили титрование доз аторвастатина отмечено повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН на 2-м визите (8 нед.), и в дальнейшем дозу аторвастатина у этого больного не повышали. Ни одного случая клинически выраженной миопатии на протяжении всего исследования зарегистрировано не было. Вообще статины чаще вызывают миопатию при приеме в высоких дозах и/или в комбинации с фибратами, ниацином и ингибиторами цитохрома Р450 [33,34]. В целом, на основании данных эпидемиологических исследований, можно предположить, что НЯ со стороны скелетной мускулатуры (повышение уровня КФК, миалгия, мышечная слабость) развиваются с сопоставимой частотой при лечении всеми гиполипидемическими средствами: 0,1-1% при монотерапии, в среднем 2,5% при комбинированной терапии [35]. Весьма подробно вопросы безопасности статинов представлены в обзорах [36,37].

В заключение следует подчеркнуть, что использование Аториса (аторвастатин компании KRKA) в реальной практике эффективно и безопасно у мужчин и женщин, и необходимо с точки зрения снижения риска ССО и увеличения продолжительности и качества жизни пациентов с высоким ССР. Вопрос, что назначать, генерики или оригиналы, должен решаться врачом и пациентом индивидуально, с учетом многих позиций, при этом, естественно, генерик должен отвечать всем необходимым требованиям.

Литература

1. Rajatnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, et al. Worldwide mortality in men and women aged 15-59 years from 1970 to 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375: 1704-20.
2. Tu JV, Nardi L, Fang J. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ* 2009; 180: E118-25.
3. Демографический ежегодник населения России. Росстат 2009.
4. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in Multiple risk factor intervention trial research group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-500.
5. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
6. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explain by on-study lipid levels. *Circulation* 2002; 105: 1162-9.
7. Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1639-47.
8. Rosengren A, Hangman M, Wedel H, et al. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris. A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1997; 381: 754-61.
9. Pederson TR, Olsson AG, Feagelman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart

- disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1452-60.
10. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and myocardial infarction. *The Framingham Study. Atherosclerosis* 1988; 8: 207-11.
11. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl A): A2-11.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
13. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patient with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 335: 1001-9.
14. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR. The Greak Atorvastatin and acoranary heart disease Evaluation (GREECE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220-8.
15. Serruys PW, de Feuter P, Macaya C, et al., Intervention Prevention Study (LIPID) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trail. *JAMA* 2002; 287: 3215-2.
16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
17. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al., for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group, (1998). Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHR Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
19. Prosper Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trail. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaboration Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
21. Шальнова СА, Деев АД. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5: 58-63.
22. 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; 1: 47-53.
23. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Москва «Медиа Сфера» 1998; 352 с.
24. Boh M, Opolski G, Polonski L, et al. Polownanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny generycznej i referencyjnej u osob zwiększonego ryzyka wiencowego z hiperlipidemia. *Wydanie Specjalne, Kardiologia po Dyplomie* 2006; 4-11.
25. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
26. 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
27. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Москва 2008; выпуск I: 330-54.
28. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваск тер профил* 2004; 4: 4-11.
29. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
30. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жарар Б. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемий и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология* 2008; 48 (11): 4-13.
31. de Denus S, Spinier SA, Miller K, et al. Statins and liver toxicity: a meta analysis. *Pharmactiherapy* 2004; 24: 584-91.
32. Bottorff MB. Safety and statins: pharmacologic and clinical perspectives, *Am J Manag Care* 2004; 4(Suppl 2): S27-37.
33. Feher MD, Foxton J, Banks D, et al. Long-term safety of statin-fibrate combination treatment in the management of hypercholesterolaemia in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1995; 74: 14-7.
34. Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia:an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995; 16: 5-13.
35. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65: 907-12.
36. Ушкалова Е.А. Миопатии и рабдомиолиз при применении гипохолестеринемических препаратов. *Фарматека* 2002; 7-8: 74-80.
37. Кобалава ЖД., Виллеваальде С.В., Шаварова ЕК. Безопасность статинов: реальное и надуманное. *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(2): 105-12.

Авторы благодарят участников исследования и компанию КРКА за поддержку проекта.

Поступила 02/08-2010