

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ СТАТИНАМИ: ИХ РОЛЬ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

© И.В. Окуневич

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова

атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; факторы риска; дислипопротеидемия; гиполипидемические препараты; статины

Окуневич И.В. Гиполипидемическая терапия дислипопротеидемий статинами: их роль в комплексном лечении атеросклероза // Обз. клин. фармакол. лек. тер. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 2–14.

Обзор посвящен современным средствам профилактики и лечения дислипопротеидемий — одного из главных факторов риска развития ишемической болезни сердца и атеросклероза. Более детально представлена группа гиполипидемических препаратов — статинов, обсуждается их влияние на развитие атеросклеротических поражений сосудов в эксперименте и клинике. Библ. 68 назв.

СТАТИНЫ — СОВРЕМЕННЫЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ И АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Проблема профилактики и лечения атеросклероза (Ат) широко разрабатывается в мире в связи со значительным ростом заболеваемости, инвалидизации и смертности трудоспособного населения в индустриально развитых странах. Аналогичная ситуация наблюдается и в России [1, 4, 9, 11, 13, 16, 17]. Особенно серьезны и тяжелы такие клинические проявления Ат, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда (ИМ), Ат с формированием аневризмы, поражение мозговых сосудов с развитием ишемического инсульта, нарушение периферического кровообращения с высоким риском возникновения гангрены конечно-

стей [3, 5, 7, 36, 38, 49]. Профилактические и лечебные мероприятия, проводимые в странах Европы, Америке и в России в рамках многоцентровых эпидемиологических исследований, направлены на устранение или снижение влияния основных факторов риска развития Ат и ИБС, таких как повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), низкая концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), курение, артериальная гипертензия [10, 26, 37, 42, 48, 53, 55]. Успехи фундаментальных наук, экспериментальной фармакохимии и клинической фармакологии позволили создать группу синтетических (*Aspergillus terreus*) из некоторых видов грибов блокаторов биосинтеза ХС — так называемых статинов. Они эффективно воздействуют на дислипопротеидемию атерогенного характера (ДЛП) [8, 9, 11]. ДЛП атерогенного характера представляет собой нарушения обмена липидов и липопротеидов (ЛП); среди них наиболее существенным является увеличение в крови атерогенных ЛП: а) ЛП низкой плотности (ЛПНП), отражающееся в увеличении содержания общего ХС в крови; б) ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), характеризующееся увеличением уровня триглицеридов (ТГ); в) особых ЛП, состав которых близок к ЛПНП, но они содержат гликопротеин, напоминающий плазминоген, увеличение концентрации этих ЛП в крови приводит к атеротромботическому поражению артерий. Другой важной причиной, способствующей атерогенезу, является снижение в крови антиатерогенных ЛП высокой плотности (ЛПВП), уменьшается ХС этого класса ЛП. Статины обладают способностью положительно влиять на триаду липидных параметров: снижать высокий уровень ХС ЛПНП, ТГ и повышать низкое содержание ХС ЛПВП [1, 13, 20, 44, 54, 61].

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АТЕРОГЕННЫХ ДЛП

В 1988 г. Национальный институт здоровья США принял Национальную образовательную программу

■ **Таблица 1.** Факторы риска развития атеросклероза (Ат) и ишемической болезни сердца (ИБС). Краткое руководство по профилактике сердечных событий и смерти у больных Ат (адаптировано автором)

	Проявление		Воздействие
	Немодифицируемые факторы риска	Модифицируемые факторы риска	
	Генетические	Семейный анамнез ИБС: менее 55 лет — у мужчин менее 65 лет — у женщин	Длительная (пожизненная) фармакотерапия типов семейных ДЛП
	Возраст	менее 39 лет — у мужчин менее 55 лет — у женщин	Раннее выявление генетических форм развития ДЛП Обследование, выявление нарушений липидного обмена
	Артериальная гипертензия	Длительное, стойкое АД > 140/90 мм рт.ст.	Контроль АД Цель: своевременная коррекция повышенного уровня АД с помощью гипотензивных препаратов
	Сахарный диабет	Увеличивает риск ИБС: у мужчин — в 3 раза у женщин — в 4–6 раз	Лечение диабета Адекватная терапия СД I и II типа с помощью инсулина и гипогликемических препаратов Цель: гликолизированный гемоглобин (A1c) < 7%
	Курение	Усугубляет течение атеросклеротического процесса (особенно в нижних конечностях)	Полное прекращение Цель: полный отказ от курения улучшает состояние сосудов и снижает риск гангрены нижних конечностей
	Ожирение	Увеличение массы тела (ИМТ) способствует риску: при ИМТ больше 25 — высокий при ИМТ 30–40 — очень высокий	Контроль веса Цель: снизить массу тела до оптимальной (нормы) Индекс массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м² Увеличение физической активности Немедикаментозная терапия Диета
	ХС ЛПНП — высокий уровень	Главный фактор риска ИБС: при уровне выше 130 мг/дл (3,4 ммоль/л)	Коррекция липидов Цель: снизить уровень ХС ЛПНП до целевого уровня — менее 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) Диета Гиполипидемическая терапия
	ХС ЛПВП — низкий уровень	Самостоятельный фактор риска ИБС: при уровне ниже 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) — высокий риск	Цель: повысить уровень ХС ЛПВП до целевого уровня — 40–50 мг/дл (1,13–1,29 ммоль/л); при достижении 60 мг/дл (1,55 ммоль/л) — вычитается 1 фактор риска

по холестерину — *National Cholesterol Education Program (NCEP)*, в рамках которой была предпринята попытка внедрения стандартов диагностики и лечения гипер(дис)липопропротеидемий. Эти рекомендации неоднократно пересматривались, и в 2001 г. были опубликованы методические рекомендации по первичной и вторичной профилактике ИБС при помощи лекарственных препаратов — NCEP ATR III [17]. В 1998 г. аналогичные рекомендации были созданы Европейским кардиологическим обществом совместно с рядом других медицинских обществ [49]. В Российской Федерации при проведении эпидемиологических исследований, помимо данных рекомендаций, учитывается ряд особенностей популяции, свойственных этому региону и странам Балтии [4, 9, 11].

Лечение выявленной ДЛП должно быть многоступенчатым и комплексным, направленным на уменьшение риска развития Ат сосудов, панкреатита. Своевременное обнаружение нарушений липидного обмена и адекватная их коррекция имеет важное значение для первичной и вторичной профилактики ИБС.

Оценка и прогностическое значение факторов риска

В основе профилактики сердечно-сосудистых заболеваний лежит концепция факторов риска —

первопричины развития Ат и ИБС полностью не известны, однако выявлены факторы, способствующие их развитию и прогрессированию. На основании рекомендаций NCEP исследователи определяют и оценивают эти факторы

В табл. 1 представлены обобщенные данные о выявленных на сегодняшний день модифицируемых и немодифицируемых факторах риска развития Ат и ИБС. Как видим, в таблице 1 представлены основные факторы риска, их значение для мероприятий по профилактике сердечных событий и смерти у больных Ат. Рекомендации, касающиеся изменения образа жизни, отказ от вредных привычек, коррекция липидов способствуют улучшению самочувствия у больных, уменьшают риск прогрессирования Ат и его клинических проявлений. Применение специфической гипотензивной, липид- и сахароснижающей терапии ослабляет опасность возникновения ИМ и ишемического инсульта у данных больных. Сопоставление клинической значимости изменения уровней ЛПВП и ЛПНП показало, что повышение уровня ЛПНП на 1% или снижение уровня ЛПВП на 1% повышает риск развития ИБС на 2% [43, 44]. Даже при нормальном уровне общего ХС (менее 5,2 ммоль/л) снижение уровня ЛПВП ниже 35 мг/дл или 0,9 ммоль/л удваивает риск развития ИБС. Это позволяет клиницистам рассматривать

■ **Таблица 2.** Зависимость между уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и некоторыми другими показателями (цит. по Арутюнову Г.П., 2000 [1])

Показатель	Связь	Комментарий
Масса тела	Обратная	Снижение избыточной массы тела может привести к повышению, но не к нормализации уровня ЛПВП
Физические упражнения на свежем воздухе	Прямая	Регулярные упражнения повышают уровень ЛПВП. У бегунов на дальние дистанции он, как правило, высокий
Употребление алкоголя	Прямая	Умеренное (до 20 мл) употребление этанола в сутки приводит к повышению уровня ЛПВП
Диета: соотношение потребления насыщенных и ненасыщенных жиров	Обратная	Преобладание мононенасыщенных жиров в диете приводит к снижению ЛПНП, но не изменяет уровня ЛПВП. Их уровень снижается при замене насыщенных жиров на углеводы
Гормоны (эстрогены)	Прямая	Пероральное применение эстрогена в постменопаузе приводит к росту уровня ЛПВП
Уровень триглицеридов	Обратная	Высокий уровень ТГ у больных ИБС коррелирует с низким уровнем ЛПВП, однако уровень последнего является самостоятельным фактором риска ИБС
Сахарный диабет II типа	Обратная	Чем выше уровень глюкозы и инсулинорезистентности, тем ниже уровень ЛПВП
Курение	Обратная	У курильщиков уровень ЛПВП всегда ниже нормы
Гиполипидемические препараты	Прямая	Статины, фибраты, никотиновая кислота повышают уровень ЛПВП

■ **Таблица 3.** Влияние модифицируемых факторов риска ИБС на развитие острого инфаркта миокарда (ИМ) (по степени возрастания риска)

Факторы риска	Относительный риск развития ИМ в течение ближайших 6 лет
Отношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	6,4
Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 0,35 г/л	3,9
Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) более 1,95 г/л	3,7
Общий холестерин (ХС) более 2,5 г/л	2,8
Курение	2,4
Триглицериды (ТГ) более 2,0 г/л	2,3
Повышение артериального давления (АД)	2,0
Диабет	1,8
Ожирение	1,4

ЛПВП как самостоятельный фактор риска ИБС [17а]. Так как защитную роль ЛПВП связывают с их функцией обратного транспорта ХС из тканей, важно рассмотреть, как именно влияют некоторые факторы риска на уровень этих ЛП.

В табл. 2 представлена зависимость между уровнем ЛПВП и несколькими факторами риска, а также показано влияние диеты, употребления алкоголя и воздействия гиполипидемических средств. Следует также выявлять и анализировать модифицируемые факторы риска развития ИБС для прогнозирования опасности возникновения острого ИМ [57].

В табл. 3 представлены данные о значении каждого фактора и возрастании риска развития острого ИМ в ближайшие 6 лет. Как видно из табл., каждый фактор, имеющий свою степень относительного риска развития острого ИМ в течение последующих 6 лет, играет определенную роль в патологии. Особенно серьезными являются нарушения обмена ЛП, при которых степень риска увеличивается почти в 2 раза: уровень ХС ЛПНП и концентрация ХС ЛПВП. Наиболее высоким является риск при увеличении

отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, т.е. ведущее значение имеет дисбаланс обмена атерогенных и антиатерогенных ЛП плазмы крови пациентов.

Анализ изменений липопротеидного спектра плазмы крови пациентов с нарушениями липидного обмена

Первичной задачей современной гиполипидемической терапии является снижение до целевого уровня ХС ЛПНП, общего ХС и ТГ плазмы крови, а также желательное повышение концентрации ХС ЛПВП в крови людей, у которых обнаружены нарушения липидного и ЛП обменов [1, 10, 43, 44]. Выбор тактики лечения клиницисты проводят, опираясь на данные, полученные в исследовательских липидных центрах на основании анализа профиля ЛП плазмы крови человека. Кровь берется из вены, натощак, спустя не менее 12–14 часов после последнего приема пищи. Подтверждение результатов необходимо проводить не реже, чем раз в 2 недели и оценивать липидные показатели в соответствии с рекоменда-

■ **Таблица 4.** Показатели липидного и липопротеинового спектра плазмы крови пациентов и значение этих показателей для диагностики (цит. NCEP, III ATR, 2001; [17])

Концентрация липидов, липопротеидов (ЛП) плазмы крови	Единицы измерения		Оценка величины значений и степени риска
	мг/дл	ммоль/л	
Холестерин липопротеидов низкой плотности — ХС ЛПНП	Менее 100	2,6	Оптимальный
	100–129	2,6–3,36	Близкий к оптимальному
	130–159	3,4–4,11	Пограничный
	160–189	4,14–4,78	Высокий
	Более 190	4,81	Очень высокий
Общий холестерин (ХС)	Менее 200	5,17	Желательный
	200–239	5,2–6,17	Пограничный
	Более 240	6,21	Умеренно-высокий
	Более 250	6,47	Высокий
Холестерин липопротеидов высокой плотности — ХС ЛПВП	Менее 40	1,03	Низкий
	Более или равно 60	1,55	Высокий

циями Европейского атеросклеротического общества и NCEP (США) [17, 49]. В табл. 4 представлены различные варианты профиля ЛП плазмы крови пациентов, которые изучают в биохимических и эпидемиологических исследованиях. Как видим, при уровне ХС ЛПНП более 160 мг/дл, общего ХС более 250 мг/дл у больного имеется значительный риск прогрессирования клинических проявлений Ат. Уровень ХС ЛПВП менее 40 мг/дл является самостоятельным фактором риска ИБС, и он также свидетельствует о серьезных нарушениях обмена ЛП и высоким риске осложнений Ат.

ТЕРАПИЯ АТЕРОГЕННЫХ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ

Диетотерапия

В настоящее время доказана эффективность алиментарной коррекции показателей липидного обмена и реологических свойств крови у больных Ат с ожирением и артериальной гипертензией [5, 7, 9, 12, 16]. Избыточная масса тела, в свою очередь, является важным фактором риска мозгового инсульта [6, 15, 18, 18a]. Клиническими исследованиями показано, что у значительной части пациентов, имеющих эти факторы риска, можно добиться снижения уровней общего ХС и ТГ на 10–15% с помощью диеты с ограничением общей калорийности, содержания ХС в пище [7, 12, 16, 53, 54]. Подбор диеты — важный этап в немедикаментозной терапии таких больных. Они должны придерживаться следующих основных принципов:

- снижение потребления ХС пищи (менее 300 мг/сут);
- снижение потребления жиров животного происхождения (до 30% от общей калорийности пищи), насыщенных жиров (не более 10%) от калорийности дневного рациона;
- повышение потребления растительных волокон (более 30 г/сут) в виде овощей и фруктов;
- снижение употребления поваренной соли (менее 5 г/сут), сахара (не более 10 г/сут);

- повышение доли сложных углеводов (более 55%) от общей калорийности пищи.

Эффект диеты у больных оценивается не ранее, чем через 3 месяца. Если откорректированной диеты недостаточно для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, то требуется терапия с помощью гиполипидемических препаратов.

Обоснование фармакотерапии дислипидемий

Общие принципы лечения ДЛП у пациентов находятся в соответствии с критериями, разработанными в рамках Европейского атеросклеротического общества и Национальной программы по холестерину (США) [7, 17, 17a, 49]. Ниже анализ данных табл. 5.

Первичная профилактика ИБС и Ат

Наличие у пациента ИБС более 10 лет представляет собой очень высокий риск осложнений, связанных со множественными факторами риска (некоронарные формы Ат, диабет). В этом случае необходимо добиваться достижения целевого уровня ХС ЛПНП: менее 100 мг/дл. Если исходный уровень превышает 130 мг/дл в плазме крови, то больному нужно рекомендовать диету и затем провести терапию с помощью гиполипидемических средств. При риске ИБС в течение 10 лет целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 130 мг/дл. Тогда лечение начинается с рекомендаций по изменению образа жизни (отказ от курения, повышение физической активности, снижение массы тела) и диеты. Затем, в случае необходимости, могут быть назначены липидкорректирующие препараты. Если у больного отсутствуют дополнительные факторы риска или имеется только один фактор, то целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 160 мг/дл. Гиполипидемическую терапию назначают немедленно при резком повышении содержания ХС ЛПНП: более 220 мг/дл (табл. 5).

Вторичная профилактика ИБС и Ат

Наличие второстепенной профилактики ИБС и Ат осуществляется при лечении больных гиперхо-

■ **Таблица 5.** Рекомендации национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP II, 2001) по первичной и вторичной профилактике ИБС

Факторы риска	Категория риска	Целевой уровень ХС ЛПНП, мг/дл	Необходимый уровень ХС ЛПНП для начала немедикаментозного лечения, мг/дл	Уровень ХС ЛПНП для начала лекарственной терапии, мг/дл
I. Первичная профилактика				
2 фактора риска и более	10-летний риск ИБС >20%	Менее 100	Более 130	Более 130
	10–20%	Менее 130	Более 130	
	<10%	Менее 130	100–129	Более 160
0 или 1 фактор риска	<10%	Менее 160	Более 160	Более 190 160–189
II. Вторичная профилактика				
ИБС или «эквиваленты» ИБС	10-летний риск ИБС >20%	Менее 100	Более 100	Более 130 (100–129)

лестеринемией, у которых имеются клинические признаки ИБС и ее «эквиваленты» (аневризма брюшной аорты, Ат сонных артерий, поражение периферических артерий, сахарный диабет) целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 100 мг/дл, однако подходы к терапии зависят от исходного его содержания в плазме крови этих пациентов (табл. 5).

а) Исходный уровень ХС ЛПНП более 130 мг/дл

В клинических исследованиях убедительно доказана польза вторичной профилактики, если исходный уровень ХС ЛПНП превышает 130 мг/дл. Этим больным прописывают диету, рекомендуют изменить образ жизни, отказаться от вредных привычек. Так как у большинства обследуемых не удается добиться целевого уровня ХС ЛПНП с помощью одной диеты, чаще всего применяют ингибиторы биосинтеза ХС — статины.

б) Исходный уровень ХС ЛПНП 100–129 мг/дл

Анализируя результаты биохимического обследования (данные о липидном профиле крови) следует направить усилия на дальнейшее снижение уровня ХС ЛПНП. Если нет дополнительных «нелипидных» факторов риска, то липидснижающую терапию назначают не сразу, а после длительного режима диеты с ограничением потребления ХС.

в) Исходный уровень ХС ЛПНП менее 100 мг/дл

В этом случае дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП не требуется. Основное внимание уделяется другим липидным и «нелипидным» факторам риска. Для снижения высокого уровня ТГ используют либо препараты никотиновой кислоты, либо фибраты.

г) Исходно низкий уровень ХС ЛПНП менее 40 мг/дл

У больных ИБС часто наблюдается снижение концентрации ХС ЛПНП, которое может быть связано с наличием других модифицируемых факторов риска (курение, ожирение, низкая физическая активность). Для коррекции сниженного уровня антиатерогенных ЛП применяют препараты из группы фибратов, предпочтительнее использовать микронизированный фенофибрат [1, 44, 50].

Медикаментозная коррекция нарушений липидного обмена при атеросклерозе

Применяемые в настоящее время гиполипидемические средства включают в себя следующие основные группы:

- Статины — блокаторы биосинтеза ХС.
- Ионообменные смолы — секвестранты желчных кислот.
- Фибраты — производные фиброевой кислоты.
- Никотиновая кислота и ее производные.
- Препараты антиоксидантного действия — пробукол.
- Препараты рыбьего жира — ω -3 ненасыщенные жирные кислоты.
- Препараты чеснока.

Лекарственные препараты этих групп, средние дозы и фирмы, их производящие, представлены в таблице 6. Как видно из таблицы, большая часть препаратов производится за рубежом и имеет высокую стоимость. Это существенно ограничивает возможности их применения.

Все вышеперечисленные липидснижающие препараты можно условно разделить на 2 группы по механизму их действия:

1. Препараты с преобладающим влиянием на общий ХС и ХС ЛПНП плазмы крови / статины, смолы, пробукол, препараты чеснока.

2. Препараты с преобладающим влиянием на уровень общих ТГ и ТГ ЛПОНП / фибраты, никотиновая кислота, препараты рыбьего жира.

Общая характеристика группы статинов

На сегодняшний день статины являются самыми эффективными гиполипидемическими препаратами. Они активно снижают высокий уровень ХС ЛПНП и общего ХС. Для достижения соответствующих целевых уровней у 75% пациентов с ИБС требуется снижение содержания ХС ЛПНП более чем на 30%, у 38% пациентов — снижение общего ХС более чем на 40% [30, 34, 38, 42, 53]. Целесообразнее эти препараты назначать больным, име-

■ Таблица 6. Гиполипидемические препараты и их производители

Препарат	Доза	Фирма, страна
Статины:		
Ловастатин	20–40–80 мг	MSD (США)
Симвастатин	5–10–20–40 мг	KRKA (Словения), Ranbaxy (Индия), Ipca (США)
Правастатин	10–20–40 мг	Bristol-Myers-Squibb (США)
Флувастатин	20–40 мг	Novartis, Sandoz Pharma (Швейцария)
Аторвастатин	10–20–40 мг	Pfizer (США)
Производные фибриновой кислоты:		
Гемфиброзил	600–1200 мг	Godeske (Германия)
Фенофибрат	200 мг	Fournier (Франция)
Безафибрат	200–600 мг	Boehringer-Mannheim (Германия)
Ципрофибрат	100 мг	Sanofi (Франция)
Ионно-обменные смолы:		
Холестирамин	4–24 г	Bristol-Myers-Squibb (США)
Колестипол	5–30 г	Upjohn (США)
Липомал	500–1000 мг	Алкалоид (Македония)
Пробукол	500–1000 мг	Акрихин (Россия)
Никотиновая кислота и ее производные:		
Никотиновая кислота — таблетки длительного действия	100–300 мг, 1,5 г, 3 г	Акрихин, Воронежфарм (Россия)
Эндурацин	0,5–1,0–1,5 г	Рос-Ам-Биз (Россия)
Аципимокс	250–750 мг	Pharmacia (Швеция)
Препараты рыбьего жира:		
Рыбий жир	5–10 мг	Фармацевтические фабрики, Россия
Рыбий жир	500 мг	«Юнивер. Мед. ЛТД» (Индия)
Эйконол	10–30 мл	Производство РАЕН (Россия)
ω-ненасыщенные жирные кислоты	1–8 г	
Препараты чеснока:		
Алликор	300–600 мг	Производство РАЕН (Россия)
Аллисат	300–600 мг	
Алликор-супер	600 мг	

ющим сочетание нескольких факторов риска [17, 49]. При необходимости назначается комбинированная терапия для агрессивного снижения ХС в плазме крови [9, 10, 26, 54].

Применение статинов в целях первичной или вторичной профилактики снижает риск острых коронарных синдромов и других коронарных осложнений (фатальный и нефатальный ИМ, внезапная кардиальная смерть, нестабильная стенокардия) [2, 5, 45, 52].

Статины снижают риск возникновения инсульта при вторичной профилактике [6, 13, 15, 18а, 36]. Статины обладают свойством снижать уровень ТГ в том случае, если у больных высокий индекс отношения ХС ЛПНП к ХС ЛПВП [30, 31, 32]. Препараты статинов эффективны у пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП [24, 26, 30, 32, 37]. Коррекция дисбаланса липидов статинами способствует замедлению прогрессирования Ат, снижает образование новых атеросклеротических бляшек и увеличивает стабильность старых [2, 37, 54, 56, 63, 65]. При применении статинов отмечается хорошая переносимость и безопасность [5, 12, 13, 29]. Высокая специфичность статинов сочетается с физиологическим действием на другие функции организма. В экспериментальных исследованиях были обнаружены следующие благоприятные эффекты: быстрая нормализация нарушенных функций эндотелия [33], ингибирование агрегации тромбоцитов и тромбо-

образования [41, 46], уменьшение сосудистого воспаления [27], предупреждение разрушения атеросклеротических бляшек [63]. Все эти эффекты, безусловно, имеют свое положительное влияние и дополняют специфическое действие статинов при использовании у больных с ИБС и Ат. Механизм действия всех статинов одинаков: они являются специфическими блокаторами биосинтеза ХС на стадии мевалоновой кислоты, подавляя активность фермента, лимитирующего скорость биосинтеза ХС в организме — β-гидрокси-β-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-коА редуктазы). В химической структуре статинов и ГМГ-коА редуктазы имеются черты сходства и предполагается, что статины угнетают фермент по конкурентному типу [60]. Это ведет к снижению уровня ЛПНП и ХС в крови [22, 45]. Включается механизм синтеза ЛПНП-рецепторов, количество их на мембране резко повышается, увеличивается захват ЛПНП из плазмы крови, уменьшается опасность атеросклеротического процесса в сосудах [33]. Несмотря на то, что под влиянием статинов уменьшается образование ХС в клетках, в них всегда есть достаточное его количество для обеспечения нормального функционирования. Не отмечено нарушений образования стероидных гормонов в надпочечниках [39]. В результате воздействия статинов в организме липидный профиль плазмы крови изменяется следующим образом: снижается содержание общего ХС и ХС ЛПНП, несколько повы-

шается уровень ХС ЛПВП и наблюдается снижение уровня ТГ (однако в значительно меньшей степени, чем при использовании фибратов).

Таким образом, статины оказывают выраженное холестеринснижающее действие за счет уменьшения синтеза ХС и ускорения элиминации из кровотока ЛПНП.

Особенности действия статинов

Ловастатин при приеме внутрь находится в неактивной форме. Затем, подвергаясь метаболизму в печени, он превращается в мевалонат — активный ингибитор фермента ГМГ-коА редуктазы. После всасывания из желудочно-кишечного тракта 70% от дозы препарата захватывается печенью и лишь 5% активных метаболитов попадает в системный кровоток. Здесь активный мевалонат на 95% связывается с белками плазмы крови. Наибольшее содержание препарата отмечается в печени, минимальное — в головном мозге и цереброспинальной жидкости. Гипохолестеринемический эффект ловастатина проявляется уже через 3 дня после начала курса лечения, максимальный эффект достигается через 4–6 недель. Через 1 месяц после отмены препарата концентрация ХС плазмы крови возвращается к исходному уровню. Терапевтический эффект ловастатина довольно стабилен, толерантности при длительном лечении не наблюдается [9, 27, 60].

Симвастатин поступает в организм также в форме пролекарства. Попадая в печень, он превращается в активный ингибитор биосинтеза ХС. Всасыванию подвергается 60% от принятого внутрь препарата. Максимальное содержание активного метаболита в плазме крови не превышает 5% от принятой внутрь дозы. Гиполипидемический эффект симвастатина отмечается через 2 недели от начала приема и становится стабильным через 4–6 недель. После отмены препарата уровень ХС постепенно возвращается к исходному. Высокая эффективность симвастатина не требует соблюдения строгой гипохолестеринемической диеты [13, 22, 61].

Правастатин при приеме внутрь быстро всасывается, максимальное содержание в крови устанавливается через 1–1,5 часа после приема. Всасывание составляет 34%, причем не зависит от приема пищи. Около 50% препарата находится в связанном с белками плазмы крови состоянии. Период полувыведения из плазмы составляет 2 часа, приблизительно 20% выделяется с мочой, а 70% — с фекалиями. Так как имеется 2 пути выделения препарата из организма, существует опасность кумуляции у больных с нарушениями функций печени и почек [52, 55].

Флувастатин в отличие от всех других статинов является веществом, непосредственно блокирующим синтез ХС без образования фармакологически активных метаболитов. Он абсорбируется из кишечника на 93%. После поступления по воротной вене в печень сразу же оказывает специфическое

липидснижающее действие. Экскреция почками составляет 9%. Ввиду отсутствия у флувастатина активных метаболитов не предполагается наличия у него отрицательного системного действия. При длительном введении флувастатина (не менее 1 года) полностью сохраняется его ХС-снижающее действие [37, 67].

Аторвастатин, как и флувастатин, содержит в своей молекуле атом фтора, но имеет 2 атома азота. Представляет собой кислоту и выпускается в виде кальциевой соли. Аторвастатин длительно циркулирует в крови — время полувыведения 14 часов. Он медленно выводится почками (около 2%). Высоко эффективен в небольшой дозе 10 мг в сутки. В отличие от других статинов, аторвастатин наряду с мощным ХС-снижающим действием, оказывает также отчетливое гипотриглицеридемическое действие. [3, 34, 56, 64].

Побочные эффекты статинов

Все препараты группы статинов довольно хорошо переносятся больными, причем немногочисленные побочные эффекты наблюдаются как у пожилых пациентов, так и лиц среднего возраста. В связи с тем, что статины избирательно действуют в клетках печени, именно здесь возникают некоторые нарушения функций этого органа. Могут наблюдаться изменения следующих биохимических показателей крови: трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы. При применении статинов в максимальных дозах рост частоты выраженных колебаний (в 3 раза) составляет 1,0–1,5%. Следует контролировать уровень ферментов АсТ и АлТ, билирубина до начала лечения и через каждые 4–6 недель в течение курса терапии. Статины могут вызывать изменения в мышцах. Степень тяжести миопатий оценивают по маркеру — ферменту КФК. Изредка отмечаются такие побочные эффекты, как тошнота, рвота. Могут наблюдаться тромбоцитопения и фотосенсибилизация.

Противопоказаниями к применению статинов являются гиперчувствительность к ним, беременность, период лактации. Препараты нельзя назначать при активном гепатите или длительном повышении уровня трансаминаз.

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Все статины дозозависимо снижают уровень ХС ЛПНП, однако выраженность эффекта у них разная. Расчет эквивалентных доз может быть произведен, исходя из следующего равенства: 10 мг симвастатина = 20 мг ловастатина или правастатина, или 40 мг флувастатина [13, 14]. Ловастатин и правастатин назначаются в дозах 20–40 мг/сут (минимальная доза 10 мг, максимальная — 80 мг). Симваста-

тин применяют в дозах 10–20 мг в сутки (минимальная доза — 5 мг). Флувастатин дают больным в дозе 40 мг/сут, а аторвастатин — 5–10 мг/сут.

2. Статины используются для первичной профилактики ИБС, т. е. для предупреждения возникновения болезни в условиях повышенного уровня ХС плазмы крови. Симвастатин, правастатин и аторвастатин показаны для вторичной профилактики ИБС, так как могут способствовать регрессии Ат, уменьшению смертности пациентов.

3. Статины снижают количество окисленных ЛПНП плазмы крови, обладающих цитотоксическими свойствами. При снижении уровня ХС и ЛПНП происходит улучшение диффузии кислорода через капиллярную стенку [8, 13].

4. Статины являются теми средствами, которые существенно улучшают состояние больных, перенесших операции по поводу сердечно-сосудистой патологии: аорто-коронарное шунтирование (АКШ), чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [28, 64]. В ангиографическом исследовании *Post-CARB* доказано положение о том, что активная гиполипидемическая терапия статинами после АКШ способна уменьшить частоту возникновения анастомозов и новых стенозов. Назначение аторвастатина пациентам с ЧКВ уменьшает число повторных операций до 45% [63].

5. Особенно важным результатом гиполипидемической терапии статинами является снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности. Это было установлено во многих фундаментальных исследованиях по первичной и вторичной профилактике Ат и ИБС. В таких известных проектах, как WOSCOPS, CARE, LIPID,

4S, AFCAPS/TexCAPS была показана высокая эффективность статинов в снижении ХС ЛПНП и профилактике ИМ у пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП — менее 35 мг/дл [26, 32, 42, 53, 55]. Несмотря на умеренное повышение концентрации ХС ЛПВП (на 5–10%) в плазме крови, терапия статинами способствует снижению сердечной и общей смертности больных в этих исследованиях. Когда монотерапии недостаточно, назначают комбинированное лечение статинами и фибратами [1, 44]. В табл. 7 представлены обобщенные результаты многоцентровых эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах.

6. В последние годы доказана насущная необходимость раннего назначения статинов в предупреждении сосудистых катастроф (до 60%) при поступлении больных в палаты интенсивной терапии [54, 57, 62]. Этот факт был обнаружен при изучении безопасности аторвастатина в проекте MIRACL (*Miocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) [54]. В это исследование (1997–1999 гг.), проведенное в 122 медицинских центрах Европы, Северной Америки, Южной Африки и Австралии, были включены пациенты с недавно развившимися (менее чем за 24 часа до госпитализации) нестабильной стенокардией или острым ИМ (без зубца Q). Им сразу же назначали аторвастатин в дозе 80 мг/сут или плацебо на фоне стандартного лечения острого коронарного синдрома. В течение 16 недель терапии применялась гиполипидемическая диета. Результаты исследования показали, что уже через 6 недель достигается максимальное снижение уровней ХС ЛПНП, общего ХС (40%) и ТГ (16%) под влиянием аторвастати-

■ **Таблица 7.** Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований применения статинов в первичной и вторичной профилактике ИБС (по Doggrell S.A., 2001)

Исследование (название, год)	4S (1994)	WOSCOPS (1995)	CARE (1996)	LIPID (1998)	AFCAPS/ TexCAPS (1998)
Длительность исследования, лет	5,4	4,9	5	6,1	5,2
Количество участников	4444	6595	4159	9014	6605
Средний возраст, лет	58,1 (35–70)	55 (45–65)	59 (21–75)	62 (31–75)	58 (45–73)
Тип профилактики	Вторичная	Первичная	Вторичная	Вторичная	Первичная
Препарат, суточная доза, мг	Симвастатин 20–40	Правастатин 40	Правастатин 40	Правастатин 40	Ловастатин 20–40
Исходный уровень общ. ХС, ммоль/л	5,5–8,0	4,0–6,0	3,0–4,5	4,0–7,0	4,65–6,82
Исходный уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	4,87	4,97	3,6	3,8	3,89
Снижение общ. ХС, %	25	20	20	18	19,3
Снижение ЛПНП, %	35	26	28	25	25,5
Снижение ТГ, %	10	12	14	11	12,7
Увеличение ЛПВП, %	8	5	5	6	4,8
Снижение коронарных событий, %	34	31	24	24	37
Снижение частоты нафатальных ИМ, %	33	31	23	–	–
Снижение коронарной смертности, %	42	28	20	24	34
Снижение частоты реваскуляризации, %	37	37	27	20	33
Снижение общей смертности, %	30	22	9	23	–

на. Значительно снижается частота различных ишемических исходов, которая не зависит от величины гиполипидемического эффекта, достоверно уменьшается число нефатальных инсультов. При применении аторвастатина не наблюдается развития миопатии — опасного побочного эффекта статинов.

7. Рандомизированное открытое исследование CURVES (*Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia*) выявило более выраженную клиническую эффективность аторвастатина по сравнению с другими препаратами этой группы. Особенно значительный липидснижающий эффект наблюдается у больных с гиперхолестеринемией при назначении дозы 40 мг/сут — 51% [34].

ИССЛЕДОВАНИЯ, ВЫЯВИВШИЕ ВЫРАЖЕННОЕ АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

Отдельно остановимся на исследованиях, подтверждающих антиатеросклеротическое действие статинов на сосуды при разной локализации Ат. Долгое время считалось, что статины не оказывают защитного действия на эндотелий сосудов и не способствуют регрессии имеющихся поражений. Кроме того, они якобы мало влияют на высокоатерогенную фракцию ЛП(а), вызывающую атеротромботические процессы в сосудах. Однако в проектах ASAPS, LCAS была доказана целесообразность использования статинов при Ат и коррекции липидов у больных [37, 56]. Так, в исследовании ASAPS (*Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study*) у больных ИБС в течение 6 месяцев изучалось влияние ловастатина на развитие Ат. Были использованы методы количественной ангиографии и ультразвукового сканирования, позволяющих следить за течением Ат в коронарных и других артериях. Под влиянием ловастатина, применявшегося в дозах 20–40 мг/сут, обнаружено значительное изменение толщины 12 участков *a.carotis* [9].

В крупном исследовании LCAS (*The Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study*) в течение 130 недель изучалось влияние флувастатина на развитие атеросклеротического процесса в коронарных сосудах (по данным количественной коронарографии). Результаты показали, что помимо снижения уровня ХС ЛПНП (на 24%), общего ХС (на 15%) и увеличения концентрации антиатерогенных ЛПВП (на 8,5%) происходит значительное уменьшение прогрессирования Ат в коронарных сосудах, уменьшается число стенозов и полных окклюзий (оценка производилась по изменению диаметра просвета сосуда). Под влиянием флувастатина регрессия Ат регистриру-

ется в 2 раза чаще, чем в группе, получавшей плацебо [37]. В конце периода наблюдений было показано, что достоверно уменьшается количество пациентов, нуждающихся в операциях коронарных, периферических и сонных артерий, а также общая смертность [37].

В клиническом проекте ASAP [56] было показано, что применение аторвастатина в суточной дозе 80 мг у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в течение 2-х лет приводит к снижению толщины сонных артерий. Этот факт особенно важен потому, что данная группа пациентов имеет повышенный риск прогрессирования Ат, ИБС и опасность возникновения инсульта [18, 36, 56]. Прямым свидетельством того, что активная гиполипидемическая терапия может дать эффект, сопоставимый с эффектом коронарной ангиопластики, являются результаты исследования AVERT [64]. В это исследование были включены пациенты не только с повышенным уровнем ХС ЛПНП, но и со стенозами в одной или двух коронарных артериях. Одни больные подвергались операции ангиопластики на фоне лечения гиполипидемическими средствами (не статины). Другие пациенты в течение 18 месяцев получали аторвастатин в максимальной дозе 80 мг/сут. Показано, что клинические следствия изменения липидного профиля, достигнутые применением аторвастатина, заключаются в снижении на 36% частоты «ишемических событий» (фатального и нефатального ИМ, внезапной смерти, инсульта, прогрессирующей стенокардии) по сравнению с группой ангиопластики. Эта разница была высоко достоверной. Важно, что у пациентов, получавших аторвастатин, снижается частота коронарных событий, причем эффект сопоставим с результатами коронарной ангиопластики.

В завершеном в 2001 году исследовании HPS (*Heart Protection Study, 1994–2001 гг.*), проведенном в 69 клиниках Великобритании под эгидой Совета медицинских научных исследований и Британского кардиологического фонда, участвовало более 20 тыс. добровольцев в возрасте 40–80 лет с высоким риском ИБС. Это были женщины, лица старше 70 лет, больные с СД, пациенты с некоронарным Ат и больные со средними значениями ХС. В отношении этих групп обследуемых не было достаточно убедительных данных о безопасности гиполипидемической терапии. Пациенты получали 40 мг симвастатина в сутки или плацебо. Было показано, что снижение уровней общего и ХС ЛПНП снижает на треть риск развития ИМ, инсультов, а также потребность в реваскуляризации или ампутации нижних конечностей при периферическом Ат. Также на треть снижается число тяжелых сосудистых осложнений у больных не зависимо от пола и возраста, причем как у лиц с высокими, так и средними значениями уровней общего ХС и ХС ЛПНП. Важно подчеркнуть, что на протяжении 8 лет лечения увеличивается польза гиполипидемической терапии, так как снижается риск госпитали-

■ **Таблица 8.** Влияние гиполипидемической терапии на обмен липидов и ЛП у людей и морских свинок (на примере нескольких групп препаратов) (цит. по West K.L., Fernandez M.L.) [66]

Терапия	Экспериментальная модель биохимического исследования	Плазма крови				Печень общ. ХС	ЛПНП окисление
		Общ. ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ		
Статины	Человек	↓	↓	↑	↓	Нет данных	↓
Аторвастатин	Морская свинка	↓	↓	↔	↔↓	↓	↓
Фибраты	Человек	↓	↓	↑	↓	Нет данных	Нет данных
Гемфиброзил	Морская свинка	↓	↓	↔	↔↓	Нет данных	Нет данных
Безафибрат							
Секвестранты желч. кислот	Человек	↓	↓	↑	↑	Нет данных	↓
Холестирамин	Морская свинка	↓	↓	↔	↔	↓	Нет данных
Ингибиторы холестерина-ацил трансферазы	Человек	↔	↔	↔	↓	Нет данных	↓
	Морская свинка	↓	↓	↓	↓	↔	Нет данных

Примечание: ↑ — увеличение, ↓ — снижение, ↔ — нет эффекта.

заций по поводу обострения стенокардии. Этот проект позволил получить уникальное по надежности доказательство безопасности терапии симвастатином и не подтвердил опасений увеличения частоты несосудистых причин смерти, злокачественных опухолей или геморрагических инсультов.

Комбинированная терапия

Важным свойством статинов является их способность усиливать холестеринснижающие эффекты при комплексном применении с гиполипидемическими препаратами других групп. Особенно эффективны комбинации, где препаратом из группы статинов является флувастатин. Его высокую липидснижающую эффективность, хорошую переносимость и продолжительный период циркуляции обнаружили и подтвердили в семи объединенных исследованиях [40, 67]. Под влиянием флувастатина происходит значительное снижение ХС ЛПНП (на 22–27%) и ТГ (на 12%). При этом уменьшается фракция высокоатерогенных ЛП(а), трудно поддающаяся терапии [21].

В программе FATS лечения семейного Ат (*Familial Atherosclerosis Treatment Study*), была использована комбинированная терапия холестирамином и никотиновой кислотой [26]. Обнаружено, что при монотерапии препаратами происходит повышение уровня ЛПВП, и оно сопровождается уменьшением проявлений кардиального синдрома. При комбинации флувастатина и безафибрата, кроме того, наблюдается снижение уровней общего ХС, ХС ЛПНП на 35%, ТГ — на 25% и повышение ХС ЛПВП на 21% [13]. Тот же более выраженный эффект наблюдается при лечении больных Ат комбинацией флувастатина и холестирамина [9]. Целесообразность совместного использования гиполипидемических препаратов из разных групп заключается как в усилении гипохолестеринемического действия, так и в уменьшении проявлений побочного эффекта каждого из них [12, 13].

ПОИСКИ НОВЫХ АКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ БИОСИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА

Помимо успешного применения перечисленных выше статинов в медицинской практике поиск новых эффективных препаратов продолжается. Из сравнительно новых ингибиторов ГМГ-коА редуктазы следует упомянуть *церивастатин*, который проявляет свое гипохолестеринемическое действие в низких дозах — 0,2–0,3 мг в сутки. Однако обнаруженное в эпидемиологических исследованиях серьезное побочное действие — рабдомиолиз, ограничивает его применение. В настоящее время его промышленный выпуск прекращен [58].

В последнем обзоре литературы K.L. West и M.L. Fernandez (2004) [66] рассматриваются и обсуждаются основные группы гиполипидемических препаратов, включая статины. Специфическую активность липидснижающих лекарств авторы оценивают с позиций изучения метаболизма в организме человека и экспериментальных животных. В предыдущих анализируемых исследованиях авторы показали общие черты сходства в обмене липидов и ЛП у человека и морских свинок: 1) липидный профиль плазмы крови характеризуется преобладанием содержания ХС в атерогенных фракциях ЛП (ЛПНП); 2) в печени содержится больше свободного ХС, чем этерифицированного; 3) похожи процессы синтеза ХС в печени; 4) обмен ЛП плазмы крови близок человеческому; 5) состав ЛП крови овариозэктомированных морских свинок напоминает таковой у женщин в менопаузе и т. д. Результаты сравнения представлены в табл. 8. У морских свинок несложно индуцировать гиперлипидемию и Ат, изучать механизм действия имеющихся в практике препаратов и обследовать новые соединения. В опытах на морских свинках [59] и собаках [19] были изучены фармакологические свойства нового блокатора биосинтеза ХС — *нисвастатина*. Его гиполипидемическое действие подтверждено биохимическими исследо-

ваниями у людей при применении в различных дозах (0,3–1,0–3,0 мг/кг) [68]. Таким образом, морские свинки представляют собой адекватную экспериментальную модель для оценки гипополипидемического и антиатеросклеротического действия препаратов.

Можно заключить, что поиск новых эффективных гипополипидемических препаратов с улучшенными свойствами находится в центре внимания исследователей и является по-прежнему актуальным.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Новые направления в лечении пациентов с исходно низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности // *Клин. фармакол. и тер.* — 2000. — Т. 9, № 3. — С. 1–4.
2. Белоусов Ю.Б. Эффекты аторвастатина при остром коронарном синдроме: предупреждение ранних повторных ишемических исходов // *Фарматека.* — 2001. — № 11. — С. 27–30.
3. Белоусов Ю.Б., Грацианский Н.А., Бекетов А.С. Оценка фармакологической эффективности аторвастатина (Липримара) при вторичной профилактике ИБС // *Качеств. клин. практика* — 2002. — № 1. — С. 1–9.
4. Вихерт А.М., Жданов В.С., Стернби Н.Г. и др. Эволюция атеросклероза коронарных сосудов артерий в пяти городах Европы за последние 20–25 лет // *Кардиология.* — 1995. — № 4. — С. 4–11.
5. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. III Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // *Кардиология.* — 1997. — № 11. — С. 4–17.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта // *Consilium medicum.* — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 60–65.
7. Диагностика, оценка и лечение гиперхолестеринемии у взрослых. III Отчет Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP), 2001 // *Клин. фармакол. и тер.* — 2002. — Т. 11, № 3. — С. 1–4.
8. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Методические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза // *Кардиология.* — 1993. — № 3. — С. 5–10.
9. Климов Н.А., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб: Питер, 1999. — 512 с.
10. Лякишев А.А., Кухарчук В.В., Титов В.Н. Оценка гипополипидемических эффектов ловастатина при первичной гиперхолестеринемии. Многоцентровое исследование // *Кардиология.* — 1993. — № 11. — С. 48–54.
11. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России // *Кардиология СНГ.* — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 12–19.
12. Ольбинская Л.И., Вартанова О.А., Захарова В.Л. Медикаментозное лечение нарушений липидного обмена. — М., 1998. — 50 с.
13. Робинс С. Дж. Коррекция липидных нарушений. Основные принципы и практическое осуществление терапевтических вмешательств. — М.: 2001. — 192 с.
14. Соколов А.В., Тищенко И.Ф., Белоусов Ю.Б. Исследования биоэквивалентности лекарственных форм симвастатина «Симвор» и «Зокор» // *Фарматека.* — 2002. — Т. 56, № 4. — С. 1–3.
15. Фишер М., Шебитц В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // *Журнал неврол. и психиатр.* — Инсульт: прилож. к журн. — 2001. — Вып. 1. — С. 21–33.
16. Яковлев Н.А. Вертебро-базилярная недостаточность // *Немедикаментозное лечение; диетотерапия* / М.: Губернская медицина, 2001. — С. 279–286.
17. Adult Treatment Panel III. 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 // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
- 17a. ACC/AHA. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 1577–1579.
18. American Heart Association (AHA). Heart and Stroke Statistical update (1999) // Dallas, Tex.: American Heart Association, 2000.
- 18a. ADA. American Diabetes Association. Clinical Practice recommendations, 2001 // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24 (Suppl. 1). — P. s33–s436.
19. Aoki T., Nishimura H., Nakagawa S. et al. Pharmacological profile of novel synthetic inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase // *Arzneimittelforschung.* — 1997. — Vol. 47. — P. 904–909.
20. Assman G., Schlute H. Results of Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study // *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease. Primary Prevention Diagnosis and Therapy Guidelines for General Practice: MMV Medizin Verlag*, 1993.
21. Banga J.D., Jacotot B., Pfister P. The French-Dutch Fluvastatin Study Group. Long-term fluvastatin treatment of hypercholesterolemia: a 52-week multicenter safety and efficacy study // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 96 (Suppl. 6a). — P. 875–893.
22. Benko D. Efficacy and safety of Vasilip in patients with hypercholesterolemia // *Ljubljana.* — 2001. — P. 1–22.
23. Black D.M., Bakker-Arkema R.G., Nawrocki J.M. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin, a new HMG CoA reductase inhibitor // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 577–584.
24. Bradford R.H., 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. — P. 43–49.
25. Brown B., Albers L., Fisher L. et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein ? // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 1289–1298.
26. Brown B., Brockenbrough A., Zhao X.-Q. et al. Very intensive lipid therapy with lovastatin, niacin and colestipol for prevention of death and myocardial infarction: a 10-year Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) follow-up // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 1–635.
27. Bustos C., Hernandez Presa M., Ortego M. et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32. — P. 2057–2064.

28. Campeau L. The Post Coronary Artery Bypass Craft Trial Investigators (Post CARB). The effect aggressive lowering of LDL-Cholesterol levels and low-dose anticoagulation on Obstructive Changes in Saphenous-Vein Coronary-Artery Bypass Graft // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 153–162.
29. Corsini A., Bellosta S., Baetta R. et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins // *Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 84. — P. 413–428.
30. Dart A., Jerums G., Nicholson G. et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80. — P. 39–44.
31. Davidson M., McKenney I., Stein E. et al. Atorvastatin Study Group I. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 79. — P. 1475–1481.
32. Downs I.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: results of AFCAPS/TexCAPS // *JAMA.* — 1998. — Vol. 279. — P. 1615–1622.
33. Dupuis J., Tardif J.-C., Cernacek P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIEF (Reduction of cholesterol in Ischemia and Function of Endothelium) Trial // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P. 3227–3233.
34. Jones P., Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study) // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 81. — P. 582–587.
35. Havel R.J., Hunninghake D.B., Illingworth D.R. et al. Lovastatin (Mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 107. — P. 609–615.
36. Hebert P.R., Gaziano J.M. Cholesterol lowering with statin drug, risk of stroke and total mortality // *JAMA.* — 1997. — Vol. 278. — P. 313–321.
37. Herd J., Ballantyne C., Farmer J. et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study)[LCAS] // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80. — P. 278–286.
38. Hunninghake D., Bakker-Arkema P.G., Wigand J.R. et al. Treating to meet NCEP-recommended LDL cholesterol concentrations with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin or simvastatin in patients with risk factors for coronary heart disease // *J. Fam. Pract.* — 1998. — Vol. 47. — P. 349–356.
39. Illingworth D.R., Corbin D. The influence of mevinolin on the adrenal cortical response to corticotropin in heterozygous familial hypercholesterolemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1985. — Vol. 82. — P. 6291–6294.
40. Illingworth D.R., Bacon S.P., Pappu A.S. et al. Comparative hypolipidemic effects of lovastatin and fluvastatin in heterozygous familial hypercholesterolemia: double-blind trial // *Atherosclerosis.* — 1994. — Vol. 109, N 1–2. — P. 255–265.
41. Lacoste L., Lam J.Y.T., Hung J. et al. Hyperlipidemia and coronary disease: correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 3172–3177.
42. The Long-Term Intervention 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. — P. 1349–1358.
43. Maier J., Barengli L., Pagani F. et al. The protective role of high density lipoprotein on oxidized-low density-lipoprotein- induced U 937/ endothelial cell interactions // *Eur. J. Biochem.* — 1994. — Vol. 221. — P. 35–39.
44. Miller M. New way of treatment for patients with low levels of cholesterol high-density lipoproteins // *Curr. Atheroscl. Reports.* — 1999. — Vol. 5. — P. 24–30.
45. Neinonen T., Stein E., Weiss S.R. et al. The lipid-lowering effects of atorvastatin, anew HMG-CoA reductase inhibitor: Results of a randomized, double masket study // *Clin. Therapy.* — 1996. — Vol. 18. — P. 853–863.
46. Notarbartolo A., Davi G., Aversa M. et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function of symvastatin in type IIa hypercholesterolemia // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 247–251.
47. Olsson A.G. Comparison of efficacy and tolerability of Fluvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia: a randomized trial // *Clin. Ther.* — 2001. — Vol. 23. — P. 45–65.
48. Pearson T.A., Lauror I., Chu H., Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentage of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein Cholesterol goal // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 459–467.
49. Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European and other Societies on Coronary Prevention // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — P. 1434–1503.
50. Poulter N. The impact of micronised fenofibrate on lipid substractions and on reaching HDL-targets level in 7098 patients with dislipidemia // *Brit. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 6, N 12. — P. 682–685.
51. Sabia H., Prasad P., Smith H.T. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an extended-release formalation of fluvastatin administered once daily to patients with primary hypercholesterolemia // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 37. — P. 502–511.
52. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1001–1009.
53. 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. 341. — P. 1383–1389.
54. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Myocardial Ischemic Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndrom. The MIRACL study: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 1711–1718.
55. Shepherd J., Cobbe S., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia [West of Scotland Coronary Prevention Group (WOS COPS) Study] // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1301–1307.

56. Smidle T.J. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 577–581.
57. Stenestrand U. Early statin treatment following acute myocardial infarction and one-year survival // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285, N 4. — P. 430–436.
58. Staffa J. A., Chang J., Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, N 7. — P. 539–540.
59. Suzuki H., Aoki T., Tamaki T. et al. Hypolipidemic effect of NK-104 (nisvastatin), a potent HMG-CoA reductase inhibitor, in guinea pigs // *Atherosclerosis*. — 1999. — Vol. 146. — P. 259–270.
60. Tobert J.A. Cholesterol-lowering effect of mevinolin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase in healthy volunteers // *J. Clin. Invest.* — 1982. — Vol. 62. — P. 913–919.
61. Tzivoni D., Klein J. Effect of lipid-lowering therapy on myocardial ischemia // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 135–139.
62. Wallentin L. Early statin therapy cuts death by 60% // *Scip.* — 2000. — Vol. 2572. — P. 21.
63. Waters D. Plaque stabilization: a mechanism for the beneficial effect of lipid-lowering therapies in angiographic studies // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1994. — Vol. 37. — P. 107–120.
64. Waters D. Comparison of aggressive lipid-lowering with Atorvastatin vs Revascularisation Treatment (AVERT) and Conventional Care for the Reduction of Ischemic Events in Patients with Stable Coronary artery disease // *Cardiovasc. Rev. Rep.* — 2000. — Vol. 21, N 1. — P. 26–31.
65. Waters D., Lesperance J. Regression of coronary atherosclerosis: an achievable goal? Review of results from clinical trials // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 91 (1B). — P. 10S–17S.
66. West K.L., Fernandez M.L. Guinea pigs as models to study hypocholesterolemic effects of drugs // *Cardiovasc. Drug Rev.* — 2004. — Vol. 22. — N 1. — P. 55–70.
67. Wurm M. XU-62-320 (fluvastatin). Clinical results of 1116 patients // *Clin. Res. Bull.* — 1991. — P. 43–48.
68. Yamada Y., Goto Y., Saito Y. NK-104 Clinical Evaluation Committee. Clinical effect of NK-104 (nisvastatin) on hyperlipidemia-double-blind comparative dose-finding study in three parallel groups // *Proc. of the XIII Int. Symp. on Drugs Affect. Lipid. Metab.* — 1998. — P. 129 (abstract).