

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ПРИМЕНЕНИИ ВЫСОКИХ ДОЗ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.В. Ежов*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс.
Россия 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Последние достижения в применении высоких доз аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца

М.В. Ежов*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Россия 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Представлены результаты исследований последних лет по эффективности высоких доз аторвастатина при остром коронарном синдроме, хронической ишемической болезни сердца чрескожных коронарных вмешательствах. Специально обсуждаются результаты проведенных в России исследований эффективности высоких доз аторвастатина.

Ключевые слова: аторвастатин, высокие дозы, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства.

РФК 2010;6(4):573-577

Recent advances in the application of high doses of atorvastatin in patients with coronary heart disease

M.V. Ezhov*

Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The results of the recently completed clinical studies on the efficacy of atorvastatin in high doses are presented. In these studies high dose atorvastatin therapy was used in patients with acute coronary syndrome, chronic coronary heart disease, and percutaneous coronary interventions. Studies completed in Russia and devoted to efficacy of the high dose atorvastatin therapy are discussed specially.

Key words: atorvastatin, high doses, acute coronary syndrome, coronary heart disease, percutaneous coronary interventions.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):573-577

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marat_ezhov@mail.ru

Введение

В основе лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) лежит оптимальная фармакотерапия с применением препаратов с доказанной клинической эффективностью — антиагрегантов, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, статинов [1]. Использование статинов в настоящее время стало одним из обязательных компонентов вторичной профилактики коронарных осложнений, имеющих также положительное влияние на прогноз у кардиологических больных [2]. В настоящее время актуален вопрос не просто назначения препаратов этой группы, а определения категорий больных, у которых целесообразно применение высоких доз статинов. В первую очередь, к ним относятся пациенты очень высокого риска развития повторных сердечно-сосудистых осложнений: перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ), операции реваскуляризации (коронарное шунтирование (КШ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ)). Максимальная доказательная база, представленная результатами крупных международных исследований, на сегодняшний день имеется для высоких доз аторва-

статина, что и нашло отражение в нашем обзоре в начале 2009 года [3]. Однако за последние 1,5 года опубликованы результаты, полученные при продлении периода наблюдения в представленных ранее исследованиях, а также некоторые новые данные по механизму действия высоких доз (80 мг) аторвастатина.

Аторвастатин при ОКС

В первом и уже классическом исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Cholesterol Lowering) с участием 3 086 больных с ОКС (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q) были показаны преимущества аторвастатина в дозе 80 мг/сут в течение 16 недель лечения: снижение частоты первичной конечной точки (внезапная коронарная смерть; нефатальный ИМ; остановка сердца с реанимацией; рецидивирующая симптоматическая ишемия, требующая госпитализации) на 16% ($p=0,048$) [4]. В последующем при дополнительном анализе установлено, что столь быстрый клинический эффект препарата обусловлен не влиянием на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [5], а воздействием на ключевые маркеры воспаления и окислительного стресса: снижение концентрации С-реактивного белка и сывороточного амилоида А [6], ослабление патогенного действия провоспалительного и протромботического цитокина sCD40L [7], увеличение

Сведения об авторе:

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., н.с. отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК

мобилизации и клиренса провоспалительных окисленных фосфолипидов [8]. При сравнении применения аторвастатина в дозе 10 или 80 мг/сут в течение 12 недель у 70 больных отмечено снижение концентрации окисленного ХС ЛНП на 24% и 39%, соответственно. В то же время, уменьшение уровня высокочувствительного СРБ (вЧСРБ), матриксной металлопротеиназы-9 и активности ядерного фактора NF- κ B отмечено только на фоне максимальной дозы аторвастатина [9].

В исследовании PROVE IT – TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) было доказано, что назначение 80 мг аторвастатина ($n=2\ 099$) в первые 10 дней от манифестации ОКС приводило к достоверному снижению риска первичной конечной точки (смерти от любой причины, ИМ, процедур реваскуляризации миокарда и инсультов) на 16% в сравнении с 40 мг правастатина ($n=2\ 063$) [10]. При оценке последующих повторных событий показано снижение риска на более активном лечении уже на 19% [11]. В целом, при применении максимальной дозы аторвастатина сердечно-сосудистых осложнений зарегистрировано на 138 случаев меньше, чем на правастатине ($n=739$ и $n=877$, соответственно, относительный риск (ОР)=0,85, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,94, $p=0,001$) [12]. При ретроспективном анализе результатов исследования IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) из общей когорты 8 888 больных стабильной ИБС была выделена подгруппа из 999 лиц с перенесенным ИМ менее чем за 2 месяца до рандомизации. Первичная конечная точка была выбрана как и в исследовании PROVE IT. Ее частота составила 44,7% ($n=226$) в группе симвастатина 20–40 мг/сут и 37,9% ($n=187$) в группе аторвастатина 80 мг/сут (ОР=0,82; 95% ДИ 0,67–0,99, $p=0,04$). Эти данные, как и те, что получены в исследовании PROVE IT, поддерживают стратегию интенсивной терапии статинами при недавно перенесенном ИМ в течение длительного (свыше 2 лет) периода [12].

В исследовании ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome) у 70 больных ОКС изучали изменение размеров атеросклеротических бляшек при применении аторвастатина 20 мг/сут [13]. После ЧКВ по поводу ОКС больных рандомизировали в группу аторвастатина 20 мг/сут ($n=35$) и группу контроля ($n=35$). Внутрисосудистое ультразвуковое исследование проведено у 48 пациентов (у 24 из группы статина и 24 из группы контроля) исходно и через 6 месяцев. Уровень ХС ЛНП достоверно снизился на 42% в группе аторвастатина и не изменился в группе контроля ($p<0,0001$). Объем бляшки достоверно уменьшился в группе аторвастатина (на $13,1\pm 12,8\%$) и увеличился на $8,7\pm 14,9\%$ в группе контроля ($p<0,0001$).

В продолжении данной работы Extended-ESTABLISH общее количество участников возросло до 180 больных ОКС, которые наблюдались в течение 6 месяцев: 90 человек получали аторвастатин 20 мг/сут и 90 человек – гиполипидемическую диету [14]. Всем больным был имплантирован простой металлический стент. На фоне аторвастатина уровень ХС ЛНП в среднем снизился на 34%, тогда как в контрольной группе возрос на 6%, $p=0,001$. По окончании 6 месяцев в основной группе продолжался прием различных статинов, а аторвастатин назначался в дозе 10 мг/сут, в контрольной группе был начат прием статинов: год спустя статины получали 91% и 89% больных, соответственно. Через $4,2\pm 1,9$ года наблюдения серьезные сердечно-сосудистые осложнения (смерть, ОКС, инсульт) развились у 16 больных основной и 27 пациентов контрольной группы: ОР=0,46; 95% ДИ 0,23–0,86; $p=0,015$.

В исследовании ERASE (evaluating the effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions) включили 74 больных ОКС. Всем пациентам выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование исходно и через 6 ± 1 недель. Из включенных 36 человек не получали ранее лечение статинами (группа 1), и 38 больных их принимали перед манифестацией ОКС (группа 2). В ходе исследования участники получали аторвастатин 40 мг/сут. Процент изменения в объеме атеромы составил $-4,71\pm 0,96\%$ в группе 1 ($p<0,0001$) и $-0,54\pm 0,89\%$ в группе 2 ($p=0,546$; $p=0,002$ в сравнении с группой 1). Также в группе 1, но не в группе 2 значимо уменьшился номинальный объем атеромы на $-9,10$ мм³ (интерквартильный интервал от $-12,56$ до $-3,73$, $p<0,0001$). С быстрой регрессией коронарного атеросклероза были связаны снижение в концентрации общего ХС (ОХС; $r=0,25$, $p=0,035$), отношения ОХС/ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП; $r=0,28$, $p=0,018$) и вЧСРБ ($r=0,31$, $p=0,046$) [15].

Исследования высоких доз аторвастатина при хронической ИБС

Гипотеза о том, что снижение ХС ЛНП с помощью статина существенно ниже установленного в 2003 году целевого уровня (2,6 ммоль/л) позволит получить лучший клинический результат при стабильной ИБС, проверялась в исследовании Treating to New Targets – TNT [16]. На протяжении 5 лет наблюдения средняя концентрация ХС ЛНП в группах больных, получавших аторвастатин в дозах 80 и 10 мг, составила 2,0 и 2,6 ммоль/л. Первичной конечной точкой в исследовании явились смерть от ИБС, нефатальный и не связанный с инвазивной процедурой ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, инсульт. Относительное уменьшение риска этих осложнений составило 22%: 8,7% на фоне аторвастатина 80 мг/сут и 10,9% у больных,

получавших 10 мг аторвастатина, $p < 0,001$. При ретроспективном анализе исследования TNT установлено, что частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений была выше у пациентов, перенесших в прошлом КШ: 11,4% в сравнении с 8,5% с остальной когортой, $p < 0,001$. Применение аторвастатина 80 мг/сут приводило у данной категории больных к существенному снижению риска сердечно-сосудистых событий на 27% и необходимости в повторной реваскуляризации на 30% [17]. У больных с ЧКВ в анамнезе частота первичной конечной точки на максимальной дозе аторвастатина регистрировалась реже на 21% ($p = 0,008$), а потребность в повторной реваскуляризации (КШ или ЧКВ) — на 27% ($p < 0,0001$) [18].

Первые результаты исследования IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) у 8 888 пациентов стабильной ИБС с ИМ в анамнезе по сравнению эффектов аторвастатина 80 мг/сут или симвастатина 20-40 мг/сут на прогноз, не показали достоверных отличий между группами [19]. Но при анализе всех зарегистрированных событий на фоне аторвастатина отмечено снижение относительного риска развития первого сердечно-сосудистого осложнения на 17% ($p < 0,0001$), второго — на 24% ($p < 0,0001$), третьего — на 19% ($p = 0,035$), четвертого — на 24% ($p = 0,058$) и пятого — на 28% ($p = 0,117$). Это свидетельствует о том, что максимальная доза аторвастатина приносит пользу после каждого перенесенного события, и врачи могут прописывать данный вариант лечения больным хронической ИБС, которые перенесли 2 и более осложнений основного заболевания [20].

Исследования высоких доз аторвастатина при ЧКВ

В 2009 году были представлены новые данные по исследованию ARMYDA (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) — ARMYDA-RECAPTURE. В исследование включили 383 больных (возраст 66 ± 10 лет, 305 мужчин) со стабильной стенокардией (53%) и ОКС (47%), на постоянной терапии статинами (55% лечились аторвастатином). Перед ЧКВ больные были рандомизированы на нагрузочную дозу аторвастатина (80 мг за 12 часов до вмешательства и 40 мг перед процедурой ($n = 192$) или плацебо ($n = 191$)). Затем все участники получали препарат в дозе 40 мг/сут. В течение 30 дней оценивали частоту развития основных событий (сердечная смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация): 3,7% в основной и 9,4% в группе плацебо ($p = 0,037$). Данные различия достигнуты в основном за счет перипроцедурного ИМ. Повышение уровня МВ-КФК и тропонина I > 3 верхних пределов от нормы (3,5 нг/мл и 0,1 нг/мл, соответственно) было реже в группе аторвастатина, чем в группе плацебо (13% в сравнении с 24%, $p = 0,017$, и

37% в сравнении с 49%, $p = 0,021$, соответственно). Множественный регрессионный анализ показал, что нагрузочная доза аторвастатина перед ЧКВ является предиктором снижения риска 30-дневных осложнений (OR=0,50, 95% ДИ 0,20-0,80; $p = 0,039$) в основном за счет снижения риска у больных с ОКС (на 82%; $p = 0,027$) [21].

В другом крупном исследовании изучали частоту перипроцедурного ИМ у 668 статин-наивных пациентов, получивших перед ЧКВ 80 мг аторвастатина ($n = 338$) или без приема статина ($n = 330$). Частота ИМ была 9,5% в основной и 15,8% в контрольной группе (OR=0,56; 95% ДИ 0,35-0,89; $p = 0,014$). Достоверное повышение уровня тропонина I составило 26,6% в основной и 39,1% в контрольной группе (OR=0,56; 95% ДИ 0,40-0,78; $p < 0,001$) [22].

В исследовании STATIN STEMI (Efficacy of High-Dose AtorvaSTATIN Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction) 171 пациент с ИМ с подъемом сегмента ST были рандомизированы в группы приема аторвастатина 80 мг/сут ($n = 86$) или 10 мг/сут ($n = 85$) перед ЧКВ. Все больные также получили нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг, а после вмешательства принимали аторвастатин 10 мг/сут. Первичная точка включала 30-дневную частоту таких событий, как смерть, нефатальный ИМ, повторное вмешательство на целевой артерии. Вторичные конечные точки включали скорректированный по количеству срезов метод количественной оценки восстановления кровотока TIMI, ангиографическую градацию степени перфузии миокарда и восстановление сегмента ST через 90 минут после проведения реканализации. Серьезные неблагоприятные события зарегистрированы у 5 больных группы активного (5,8%) и 9 человек (10,6%) обычного лечения, $p = 0,26$. Показатели восстановления коронарного кровотока и улучшения микроперфузии были существенно лучше у больных, получавших лечение 80 мг аторвастатином [23].

В рамках исследования PROVE IT 2 868 больных были подвергнуты ЧКВ по поводу ОКС. Первичная конечная точка у данной категории больных включала смерть от любой причины, ИМ, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, инсульт, процедур реваскуляризации как целевой, так и других артерий после 30 дней от включения. Применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут ассоциировалось со снижением частоты суммарной точки (21,5% в сравнении с 26,5%; OR=0,78, 95% ДИ 0,67-0,91, $p = 0,002$), реваскуляризации целевой (11,4% в сравнении с 15,4%, $p = 0,001$) так и нецелевой артерии (8,0% в сравнении с 10,5%, $p = 0,017$) на фоне правастатина 40 мг/сут. После учета концентрации ХС ЛНП и вЧСРБ достоверным различие осталось только для реваскуляризации целевого сосуда (OR=0,74; $p = 0,015$) [24].

Исследования высоких доз аторвастатина в России

В 2008 г. завершилось многоцентровое (в 26 российских центрах, 697 больных с первичной гиперхолестеринемией или комбинированной гиперлипидемией) клиническое исследование АТЛАНТИКА «АТорис в Лечении пАциеНТов с ИБС И дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности» [25], одной из задач которого была оценка эффективности и безопасности режима титрации от 10 до 80 мг/сут аториса (аторвастатин компании KRKA, Словения) для достижения целевых значений ХС ЛНП в течение 24 недель лечения. В группу титрации «В» была рандомизирована треть участников (234 человека). Средняя доза аториса для достижения целевого уровня ХС ЛНП составила 28,6 мг/сут, при этом снижение ХС ЛНП составило 38,6%. Кроме того, получено достоверное снижение ТГ на 15,7% и увеличение уровня ХС ЛВП на 13,9%. Данный режим назначения аториса продемонстрировал убедительные преимущества перед фиксированной дозой препарата 10 мг/сут (группа «А») и перед стандартной липид-снижающей терапией, назначаемой врачами общей практики (группа «С») в отношении достижения целевых значений ХС ЛНП. Больные ИБС, у которых лечение статинами являлось средством вторичной профилактики кардиальных осложнений, достигали целевого уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л: в 34,1% случаев – в группе обычной терапии (группа «С», n=176), в 36,2% – при терапии аторвастатином 10 мг/сут (группа «А», n=185) и в 64,8% – при увеличении доз аторвастати-

на (группа «В», n=176). При первичной профилактике различия между группами в достижении целевого уровня ХС ЛНП < 3 ммоль/л были еще более выраженными: 36,4% – в группе «С» (n=33), 54,8% – в группе «А» (n=31) и 83,9% – в группе «В» (n=31). Как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений более активная терапия аторисом позволяет лучше контролировать уровень атерогенных липидов [25].

В другом российском исследовании из 116 больных с ОКС 56 человек получали аторис в начальной дозе 40 мг/сут [26]. На фоне аториса показано достоверное снижение концентрации ОХС на 43%, ХС ЛНП на 54%, ТГ на 26%, улучшение реологических свойств крови, снижение частоты и продолжительности ишемических эпизодов. В целом, в основной группе в сравнении с контрольной отмечено более благоприятное клиническое течение ИБС.

Заключение

Таким образом, в настоящее время мы располагаем новыми доказательствами пользы применения высоких доз аторвастатина при остром коронарном синдроме, включая больных, направляемых на эндоваскулярное лечение, а также при хронической ИБС за счет снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений. При ОКС быстрая стабилизация и регресс коронарной атеромы при высокой дозе аторвастатина происходит не только за счет влияния на атерогенные липиды, но и на маркеры воспаления, окислительного стресса.

Литература

1. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-1516.
2. Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. et al.; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113(19):2363-72.
3. Ежов М.В. Польза применения высоких доз аторвастатина в профилактике коронарных осложнений. *Consilium medicum* 2009; 11(1):125-128.
4. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
5. Olsson A.G., Schwartz G.G., Szarek M. et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26(9):890-6.
6. Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson A.G. et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108(13): 1560-6.
7. Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson A.G. et al. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation* 2004;110(4):386-91.
8. Tsimikas S., Witztum J.L., Miller E.R., Schwartz G.G. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004;110(11):1406-12.
9. Singh U., Devaraj S., Jialal I., Siegel D. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102(3):321-5.
10. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495-504.
11. Murphy S.A., Cannon C.P., Wiviott S.D. et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2358-62.

12. Pedersen T.R., Cater N.B., Faergeman O. et al. Comparison of Atorvastatin 80 mg/day Versus Simvastatin 20 to 40 mg/day on Frequency of Cardiovascular Events Late (Five Years) After Acute Myocardial Infarction (from the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] Trial). *Am J Cardiol* 2010; 106(3):354-359.
13. Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110(9):1061-8.
14. Dohi T., Miyauchi K., Okazaki S. et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis* 2010;210(2):497-502.
15. Rodés-Cabau J., Tardif J.C., Cossette M. et al. Acute effects of statin therapy on coronary atherosclerosis following an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009;104(6):750-7.
16. La Rosa J., Grundy S.M., Waters D.D. et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-34.
17. Shah S.J., Waters D.D., Barter P. et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(20):1938-43.
18. Johnson C., Waters D.D., DeMicco D.A. et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol* 2008;102(10):1312-7.
19. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294 (19): 2437-45.
20. Tikkanen M.J., Szarek M., Fayyad R. et al. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2353-7.
21. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V. et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(6):558-65.
22. Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(23):2157-63.
23. Kim J.S., Kim J., Choi D. et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(3):332-9.
24. Gibson C.M., Pride Y.B., Hochberg C.P. et al.; TIMI Study Group. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(24):2290-5.
25. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. и др. от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА. Аторвастатин в лечении пациентов ишемической болезнью сердца и дислипидемии высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология* 2008; 11: 4-13.
26. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Быльева А.А., Задионченко В.С. Липидные и нелипидные эффекты аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(7):64-72.

Поступила 12.08.2010
Принята в печать 27.08.2010