

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ, д.м.н., профессор, В.А. ОРЛОВ, д.м.н., профессор, И.М. КУЗЬМИНА,
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА:

НОВЫЕ ДАННЫЕ О СООТНОШЕНИИ ПОЛЬЗЫ И РИСКА

В статье рассматриваются современные подходы к первичной профилактике развития осложнений ССЗ, а также проблемы соотношения риска и пользы при приеме статинов у здоровых лиц с разным риском развития ССЗ. Приводятся результаты крупных клинических исследований по оценке эффективности применения статинов с целью первичной профилактики. Рассматриваются вопросы безопасности использования статинов, в частности возможность увеличения риска развития СД. Подробно обсуждаются подходы к выбору необходимых и достаточных доз статинов при их использовании с целью первичной профилактики.

Ключевые слова: первичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, статины

Список сокращений и условных обозначений:

БПФП – биохимические показатели функции печени;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ЛПНП – липопротеины низкой плотности;
РКИ – рандомизированные клинические испытания;
СД – сахарный диабет;
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание;
ХС – холестерин.

Распространенное мнение о том, что профилактика лучше, чем лечение, обычно подразумевает коррекцию образа жизни: отказ от вредных привычек (например, курения), соблюдение принципов рационального питания, поддержание идеальной массы тела, регулярное обеспечение определенного уровня физических нагрузок. Однако все чаще для профилактики ССЗ применяют лекарственную терапию, в частности терапию статинами.

По-видимому, наиболее крупные и важные РКИ статинов уже выполнены. Результаты таких исследований свидетельствуют об эффективности их применения у широкого круга больных с ССЗ, а также у многих здоровых людей с разным риском развития ССЗ. Наконец, были опубликованы данные метаанализов крупных РКИ. В ходе выполнения таких метаанализов была подтверждена эффективность приема статинов в целом, а также уточнена клиническая значимость некоторых побочных эффектов.

Успешная доказательная история применения статинов в клинической практике началась с подтверждения в ходе выполнения исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [1] гипотезы о том, что прием достаточно небольшой дозы статина по сравнению с плацебо приводит к улучше-

нию прогноза больных со стабильным течением ИБС. В дальнейшем была подтверждена эффективность применения статинов с целью первичной профилактики у широкого круга больных с разным исходным уровнем ХС ЛПНП, а также у пациентов как с относительно высоким, так и с низким риском развития осложнений ССЗ. Так, в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) прием розувастатина (Крестора) по 20 мг/сут у здоровых людей среднего и пожилого возраста с нормальным уровнем ХС ЛПНП в крови, но повышенной концентрацией С-реактивного белка в крови приводил к статистически значимому снижению относительного риска развития тяжелых осложнений ССЗ на 44%, а также к снижению общей смертности на 20% [2].

■ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИНТЕНСИВНОСТИ РЕЖИМА ПРИЕМА СТАТИНОВ

Очевидно, что широкий диапазон показаний к применению статинов при разном исходном риске осложнений ССЗ обуславливает необходимость более дифференцированного подхода к определению риска развития осложнений ССЗ и целевых уровней ХС ЛПНП, а следовательно, и к выбору приемлемой интенсивности режимов гиполипидемической терапии. В такой ситуации особенно важен учет соотношения между предполагаемым положительным эффектом применения определенного статина в выбранной дозе и риском развития побочных эффектов.

Для определения целевых уровней ХС ЛПНП при разном риске развития осложнений ССЗ обратимся к последним вариантам Европейских рекомендаций по лечению дислипидемий 2011 г. [3].

В соответствии с указанными рекомендациями, при очень высоком риске развития осложнений ССЗ по шкале SCORE –

Systematic Coronary Risk Estimation (больные с диагностированным ССЗ, больные с СД 2-го типа или СД 1-го типа при наличии поражения органов-мишеней, а также здоровые с выраженными факторами риска развития ССЗ и оценкой по шкале SCORE 10 баллов или более, а также больные с умеренно выраженными и тяжелыми хроническими заболеваниями почек) считается обоснованным достижение очень низких концентраций ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и/или снижение уровня ХС ЛПНП на 50% от исходного или более, если целевые концентрации не могут быть достигнуты. Высокий риск развития осложнений ССЗ определяют при большой выраженности одного фактора риска развития осложнений ССЗ, например, при семейной дислипидемии или тяжелой артериальной гипертензии, а также при рассчитанном риске развития смертельного осложнения ССЗ в диапазоне от 5 до 10%. При высоком риске развития осложнений ССЗ рекомендуют достигать уровня ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л. При умеренном риске развития осложнений ССЗ, который соответствует рассчитанному риску развития смертельного осложнения ССЗ в течение 10 лет в диапазоне от 1 до 5%, рекомендуют достигать концентрации ХС ЛПНП в крови менее 3,0 ммоль/л.

Следует отметить, что у лиц с низким риском развития осложнений ССЗ (рассчитанный риск развития смертельного осложнения ССЗ в течение 10 лет составляет менее 1%) применение гиполипидемической терапии считается обоснованным только при очень высокой концентрации ХС ЛПНП, достигающей 4,9 ммоль/л. Следует, однако, отметить обоснованность использования в некоторых случаях дополнительных показателей у лиц с низким рассчитанным риском осложнений ССЗ, которые позволяют в части случаев классифицировать риск как средний или высокий. В качестве таких дополнительных показателей можно использовать концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка в крови, кальцификацию коронарных артерий (при ее выраженности более 400 баллов по шкале Агатстона), увеличение толщины интимы-медии сонных артерий, семейный анамнез преждевременного развития ИБС и ряд других [4].

Очевидно, что дифференцированный подход к определению целевых уровней ХС ЛПНП в крови в зависимости от исходного риска развития осложнений ССЗ обуславливает необходимость использования более широкого диапазона доз статинов.

ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Такие мероприятия по изменению образа жизни, как отказ от вредных привычек (в частности, курения), соблюдение принципов рационального питания, поддержание идеальной массы тела, регулярное обеспечение определенного уровня физических нагрузок, остаются основой первичной профилактики у широкого круга здоровых людей. Однако все чаще для профилактики ССЗ применяют лекарственную терапию, в частности статины, с целью улучшения прогноза из-за снижения концентрации ХС ЛПНП в крови.

Вначале эффективность применения статинов была доказана у больных с высоким риском развития осложнений ИБС, а затем список показаний к применению статинов постепенно распространялся на лиц с менее высоким риском развития таких осложнений. Результаты исследования JUPITER стали основанием для использования статинов у достаточно большой группы лиц из общей популяции [2].

■ Успешная доказательная история применения статинов в клинической практике началась с подтверждения в ходе выполнения исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) гипотезы о том, что прием достаточно небольшой дозы статина по сравнению с плацебо приводит к улучшению прогноза больных со стабильным течением ИБС.

Следует отметить, что у больных с низким или даже средним риском развития осложнений ССЗ, в отличие от лиц с высоким и очень высоким риском, применение меньших доз статинов в течение длительного времени может существенно улучшить прогноз, в т. ч., по-видимому, снизить смертность. Об этом свидетельствуют недавно опубликованные результаты длительного наблюдения за участниками исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) [5]. Напомним, что результаты этого крупного исследования свидетельствовали о том, что у больных с АГ и нормальным или незначительно повышенным уровнем ХС в крови применение статинов может снижать частоту развития ИБС [6]. Прием аторвастатина по 10 мг/сут в среднем в течение 3,3 года снижал комбинированный показатель частоты развития несмертельного инфаркта миокарда и смертности от ИБС по сравнению с плацебо на 36% (при снижении абсолютного риска развития таких неблагоприятных исходов на 1,1%). Средняя концентрация общего ХС в плазме крови исходно составляла 5,5 ммоль/л; в группах аторвастатина и плацебо этот показатель снизился на 1,3 и 0,3 ммоль/л соответственно. Следует напомнить, что после опубликования результатов ASCOT-LLA некоторые эксперты [7] указывали на то, что преждевременное завершение исследования затрудняет анализ возможных отдаленных эффектов применения статина. В частности, оставалось неизвестным, будут ли при более длительном применении статинов сохраняться достигнутые в ходе выполнения исследования положительные эффекты. После завершения исследования ASCOT-LLA большим рекомендовали либо продолжить прием небольшой дозы статина, либо начать его применение, так что к концу исследования ASCOT-BPLA (другая часть исследования ASCOT, в которой оценивалась тактика применения антигипертензивных препаратов) частота использования статина в группе больных, которые первоначально распределялись в группу аторвастатина и группу плацебо, достигала 63 и 56% соответственно. Результаты длительного наблюдения (медиана продолжительности наблюдения 11 лет) за участниками

исследования ASCOT-LLA свидетельствовали о статистически значимом снижении общей смертности в группе первоначального применения статинов (отношение риска 0,86 при 95%-ном доверительном интервале от 0,76 до 0,98; $p = 0,02$).

По-видимому, при длительном применении статинов с целью улучшения прогноза у лиц с низким или средним риском, т. е. в ситуациях, когда можно предполагать длительный прием препарата, предпочтение следует отдавать наиболее безопасным статинам, например розувастатину: по 5 или 10 мг/сут в зависимости от возможности достижения целевой концентрации ХС ЛПНП.

■ Применение любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровня аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в крови в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); частота такового повышения при использовании начальных и средних доз не превышает 1%.

■ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ

Применение любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровня аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в крови в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); частота такового повышения при использовании начальных и средних доз не превышает 1% [8]. Этот показатель повышается до 2–3% при использовании любого статина в дозе 80 мг/сут [8]. Результаты анализа данных о 180 000 больных, которые были включены в 21 крупное клиническое испытание статинов длительностью в среднем около 3 лет, свидетельствовали о том, что частота повышения БПФП в 3 раза и более по сравнению с ВГН по данным однократного анализа достигала 300 случаев на 100 000 человеко-лет, а при учете результатов двух последовательных анализов снижалась до 100 случаев на 100 000 человеко-лет (частота повышения уровня БПФП в 3 раза и более по сравнению с ВГН в группах плацебо составляла 200 и 40 случаев на 100 000 человеко-лет соответственно) [9]. Обычно такое повышение бывает проходящим и исчезает самостоятельно даже в тех случаях, когда применение статинов продолжается без уменьшения дозы. Несмотря на то что существует зависимость между повышением БПФП и дозой препарата, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что повышение этих показателей не связано со степенью снижения уровня ХС ЛПНП за счет применения статинов [10].

Таким образом, необходимость (в соответствии с современными клиническими рекомендациями) достижения более низких концентраций ХС ЛПНП у больных с высоким и очень высоким риском развития осложнений ССЗ определяет необходимость использования более интенсивных режимов

применения статинов. Такие режимы гиполипидемической терапии делают более актуальной проблему безопасности терапии. Именно поэтому имеется тенденция к использованию более мощных статинов, поскольку в этом случае целевых концентраций ХС ЛПНП можно добиться при применении менее высоких доз. Как указывалось ранее, риск развития осложнений при приеме статинов зависит не от достигнутой концентрации ХС ЛПНП, а от дозы препарата.

Результаты метаанализа РКИ разных режимов применения статинов свидетельствуют о следующем: в ходе выполнения 5 РКИ по сравнительной оценке эффективности применения более и менее интенсивных режимов терапии в целом увеличение частоты развития рабдомиолиза при использовании более высоких доз статинов по сравнению с менее высокими достигало 4 случая на 10 000 участников, в то время как в ходе выполнения 21 РКИ по оценке эффективности приема статинов по сравнению с контролем увеличение частоты развития рабдомиолиза составляло лишь 1 случай на 10 000 участников [11]. Следует отметить, что все 10 случаев развития рабдомиолиза на фоне более интенсивного режима приема статинов были зафиксированы в ходе выполнения двух РКИ по сравнительной оценке эффективности приема симвастина по 80 и 20 мг. В отчетах о выполнении этих исследований также сообщалось о существенном увеличении частоты развития миопатии при использовании симвастина по 80 мг/сут [12, 13]. Таким образом, очевидно, что симвастин не должен быть статином первого ряда для лечения больных с очень высоким и высоким риском развития осложнений ССЗ, поскольку в таких случаях, как правило, требуется снижение концентрации ХС ЛПНП на 50% от исходного или более. Для этого необходимо применение высоких доз статинов, а использование высоких доз симвастина не обеспечивает достаточную безопасность терапии.

Факторы, которые приводят к повышению концентрации статинов в крови, а возможно, и содержания препарата в мышцах, скорее всего, и обуславливают появление жалоб на боль, судороги или слабость в мышцах. Установлено, что повышение доз статинов приводит к развитию побочного действия на мышцы. Применение симвастина по 80 мг/сут по сравнению с 40 мг/сут у больных, перенесших инфаркт миокарда, приводило к более выраженному повышению уровня КФК [12]. Применение дозы симвастина 80 мг/сут не рекомендуется из-за высокой частоты развития побочных эффектов.

В настоящее время розувастатин считается наиболее безопасным статином при использовании разных режимов его применения. В ходе выполнения исследования STEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheromaburden) по оценке влияния высокой дозы розувастатина (по 40 мг/сут) на прогрессирование атеросклероза коронарных артерий были получены данные о безопасности использования такой дозы препарата [14]. О безопасности интенсивного режима применения розувастатина свидетельствуют и недавно опубликованные результаты исследования SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) [15], в которое были включены 1 039 боль-



Делает будущее доступным!



-  Действующее вещество препарата Акорта – розувастатин, позволяющий достигать целевого уровня ХС-ЛПНП у большего числа пациентов уже в стартовой дозе
-  Акорта изготовлена из сверхчистой* субстанции, одобренной для применения FDA с 2007 года; проведен дополнительный контроль наличия стереохимических примесей
-  Более качественная очистка субстанции повышает эффективность и безопасность лекарственных препаратов
-  Средняя стоимость терапии Акортой 16 рублей в день**, что делает Акорту доступной большинству российских пациентов

1. Kritharides L. Reducing low-density lipoprotein cholesterol – treating to target and meeting new European goals. Eur Heart J Suppl 2004;6(Suppl A): A12-A18.

*Фактическое содержание суммы примесей не более 0,1%. **Данные обзора рынка Фармэксперт.

ных ИБС. В ходе исследования сравнивали эффективность применения atorvastatina по 80 мг/сут и розувастатина по 40 мг/сут на прогрессирование атеросклероза коронарных артерий, а также оценивали безопасность интенсивных режимов их приема. Следует отметить, что, несмотря на несколько более выраженную эффективность приема розувастатина в максимальной дозе (по дополнительному показателю нормализованного общего объема атеросклеротической бляшки), его использование в такой дозе по сравнению с соответствующей дозой atorvastatina сопровождалось меньшей частотой увеличения концентрации в крови аспаратаминоксидотрансферазы в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) и более (у 0,4 и 1,6% больных соответственно), аланинаминотрансферазы в 3 раза по сравнению с ВГН и более (у 0,7 и 2,1% больных соответственно), а также креатинфосфокиназы в 10 раз по сравнению с ВГН и более (у 0,1 и 0,6% больных соответственно).

■ Результаты анализа 3 РКИ, включавших больных с гиперхолестеринемией, свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозе 5 мг/сут в течение 12 недель приводил к статистически более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП по сравнению с приемом atorvastatina по 10 мг/сут.

Можно еще раз подчеркнуть, что побочные эффекты статинов, связанные с влиянием на мышцы, зависят от дозы препарата, но не от достигнутой концентрации ХС ЛПНП [18]. Более того, не всеми авторами возраст рассматривается как независимый фактор риска развития симптомов поражения мышц при использовании статинов или риска отмены статинов вследствие развития миалгии [19, 20]. Известно, что применение статинов в сочетании с препаратами, метаболизирующимися с помощью цитохрома Р450 (СYP), сопровождается увеличением риска развития побочных эффектов [16]. Следует напомнить, что побочные эффекты цериастатина, который был отозван с рынка в 2001 г., были обусловлены случаями развития рабдомиолиза, который особенно часто наблюдался при использовании высоких доз у пожилых лиц или при использовании в сочетании с гемфибризолом [9]. Тем не менее в 2002 г. эксперты так высказались по поводу безопасности использования статинов у лиц пожилого возраста: «Как правило, терапия статинами должна более осторожно применяться у пожилых лиц, особенно у худых людей пожилого возраста или женщин хрупкого телосложения, но прием статинов не противопоказан у таких лиц или других больных с высоким риском развития осложнений ССЗ» [19].

Результаты не так давно опубликованного метаанализа РКИ свидетельствуют о том, что в целом применение статинов сопровождается слабовыраженным увеличением риска развития СД. Такой риск представляется небольшим как в абсолютном выражении, так и по сравнению со снижением риска развития осложнений ИБС. Полученные в ходе мета-

анализа данные в целом не должны повлиять на тактику применения статинов у лиц с умеренным или высоким риском развития осложнений ССЗ, а также у больных с такими заболеваниями. Однако очевидно, что имеется группа больных, у которых даже небольшое отрицательное влияние на углеводный обмен может иметь клиническое значение. К ним относятся больные с метаболическим синдромом и/или нарушенной толерантностью к глюкозе. Очевидно, что у таких пациентов доза препарата должна быть по возможности не очень высокой, особенно если ее использование обеспечивает достаточное снижение концентрации ХС ЛПНП в крови.

В связи с этим следует отметить наличие прямой связи между дозой применяемого статина и риском развития СД. Об этом свидетельствуют результаты еще одного метаанализа 5 РКИ [20]. Применение высоких доз статинов по сравнению с низкими дозами приводило к статистически значимому увеличению относительного риска развития СД на 12%. Следует отметить, что для развития одного случая СД 498 больных должны принимать статин в течение года, а для предупреждения одного осложнения ССЗ в течение такого же периода статин должны принимать только 155 больных, так что эффективность приема статинов в таких случаях более выражена, чем возможное отрицательное влияние, связанное с увеличением риска развития СД.

Не так давно в ходе крупного когортного исследования было установлено, что прием статинов в условиях реальной клинической практики также сопровождается увеличением риска развития СД [21]. Однако результаты анализа, выполненного для оценки соотношения риска и пользы при применении статинов, свидетельствовали о преобладании положительных эффектов приема статинов у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ и при использовании статинов с целью вторичной профилактики.

Тем не менее у больных с метаболическим синдромом и/или нарушенной толерантностью к глюкозе, по-видимому, следует особенно тщательно учитывать возможность применения такой дозы статина, которая обеспечивала бы оптимальное соотношение между пользой и риском терапии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАТИНОВ КАК ОСНОВА ДЛЯ ВЫБОРА ПРЕПАРАТА В ОПРЕДЕЛЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Как же выбрать статин в конкретной клинической ситуации в зависимости от необходимости достижения определенной концентрации ХС ЛПНП? Для этого необходимо иметь информацию об относительном влиянии разных доз различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также о частоте достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз. Ответы на такие вопросы были получены в ходе многоцентрового рандомизированного открытого исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [22, 23]. В него были включены 2 268 больных с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группы приема розувастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, atorvastatina по 10, 20, 40 или 80 мг/сут,

симвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, а также правастатина по 10, 20 или 40 мг/сут в течение 6 недель. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в среднем на 8,2% по сравнению с приемом аторвастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут, а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут и на 12–18% по сравнению с симвастатином по 10–80 мг/сут ($p < 0,001$ для сравнения эффективности розувастатина по сравнению с другими статинами). При сравнении эффективности использования любых доз розувастатина с любыми дозами симвастатина и правастатина во всех случаях отмечено статистически значимое более выраженное снижение концентрации ХС и триглицеридов в крови за счет приема розувастатина ($p < 0,001$). Прием розувастатина по 10 мг/сут обуславливал достижение желаемой концентрации ХС ЛПНП у 82% больных, в то время как при использовании аторвастатина в такой дозе лишь у 69% больных была достигнута желаемая концентрация ХС ЛПНП.

Более того, результаты анализа 3 РКИ, включавших больных с гиперхолестеринемией, свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозе 5 мг/сут в течение 12 недель приводил к статистически более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП по сравнению с приемом аторвастатина по 10 мг/сут [24]. Так, прием 5 мг розувастатина и 10 мг аторвастатина сопровождался снижением концентрации ХС ЛПНП на 41,9 и 36,4% соответственно. Более того, применение розувастатина по 5 мг приводило к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП по сравнению с приемом симвастатина по 20 мг/сут (при использовании таких статинов в указанных дозах ХС ЛПНП снижался на 40,6 и 27,1% соответственно; $p < 0,001$). Следует напомнить, что в ходе выполнения исследования ASCOT-LLA применение аторвастатина по 10 мг/сут приводило к статистически значимому снижению риска развития осложнений ССЗ у больных с артериальной гипертонией, а в исследовании 4S прием симвастатина по 20 мг/сут по сравнению с плацебо приводил к снижению смертности больных со стабильным течением ИБС. Следует подчеркнуть, что использование более безопасной дозы 5 мг

при применении розувастатина обеспечивает более выраженное снижение концентрации ХС ЛПНП, чем использование более высоких доз двух указанных статинов в исследованиях ASCOT-LLA и 4S. Таким образом, достижение целевых уровней ХС ЛПНП у широкого круга людей с помощью приема небольших доз мощного статина, т. е. розувастатина, представляется одним из важных подходов, способствующих распространности приема статинов в популяции и обеспечению безопасности гипоплипидемической терапии. Результаты расчетов, основанных на данных крупных РКИ статинов, позволяют предположить, что примерно у 80% взрослого населения экономически развитых стран может быть снижен риск развития тяжелых осложнений ССЗ [25].

Появление в январе 2012 г. на фармацевтическом рынке России препарата Крестор (5 мг) облегчит врачам подбор необходимой дозы розувастатина с учетом как исходного риска развития осложнений ССЗ, так и соответствующего целевого уровня ХС ЛПНП.

Таким образом, по имеющимся на сегодняшний день доказательным данным, дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП в крови безопасно и приводит к снижению риска развития осложнений ИБС, потребности в выполнении реваскуляризации миокарда и частоты развития инсульта [11]. При снижении уровня ХС ЛПНП на каждый 1,0 ммоль/л ежегодная частота развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний снижается примерно на 22%. В ходе выполнения метаанализа не установлена определенная пороговая концентрация ХС ЛПНП (в оцениваемом диапазоне), начиная с которой дальнейшее снижение концентрации ХС ЛПНП не приводит к снижению риска развития осложнений сосудистых заболеваний. Полученные результаты позволяют предположить, что снижение концентрации ХС ЛПНП на 2,0–3,0 ммоль/л приведет к снижению риска развития осложнений сосудистых заболеваний примерно на 40–50%. Все это говорит о необходимости применения широкого диапазона доз современных статинов, которые при использовании даже в небольших дозах позволяют достичь целевого уровня ХС ЛПНП в большинстве случаев их назначения с целью первичной и вторичной профилактики.



ЛИТЕРАТУРА

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
2. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
4. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
5. Sever P.S., Chang C.L., Gupta A.K. et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur Heart J* 2011; 32: 2525–2532.
6. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. 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: 1149–1158.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.