

Статины и профилактика сердечно-сосудистых осложнений: позиции розувастатина

Ю.А. Карпов

Сердечно-сосудистые заболевания в развитых странах занимают ведущее место по показателям заболеваемости и смертности. Особое значение в связи с высоким риском внезапных и фатальных осложнений имеет ишемическая болезнь сердца. В многочисленных эпидемиологических исследованиях неоднократно была продемонстрирована взаимосвязь между концентрацией общего холестерина в крови и риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности острого инфаркта миокарда. Среди существующих на сегодняшний день липидоснижающих препаратов наибольшей эффективностью обладают статины. Розувастатин является одним из наиболее современных представителей этой группы, эффективность и безопасность которого были неоднократно доказаны у пациентов как с дислипидемией, так и с нормальным уровнем общего холестерина и липопротеидов низкой плотности при наличии факторов риска. В настоящее время наряду с оригинальным розувастатином существуют генерические препараты (Роксера), позволяющие значительно снизить затраты на лечение.

Ключевые слова: дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые осложнения, инфаркт миокарда, статины, розувастатин, Роксера.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в развитых странах занимают ведущее место по показателям заболеваемости и смертности. В США от ССЗ ежегодно умирает 2300 человек (приблизительно 1 смерть каждые 39 с) [1]. Среди всех ССЗ особое значение имеет ишемическая болезнь сердца (ИБС) как наиболее распространенная патология с большим количеством жизнеугрожающих осложнений. В России число лиц, страдающих ИБС, постоянно увеличивается: ежегодно частота стенокардии возрастает на 4,4%, а острого инфаркта миокарда (ОИМ) – на 2,5%. В структуре заболеваемости взрослого населения ССЗ на долю ИБС приходится примерно 20% [2]. Кроме того, распространенность стенокардии в значительной степени увеличивается с возрастом: у мужчин – с 2–5% (45–54 лет) до 11–20% (65–74 года), у женщин – с 0,5–1 до 10–14% соответственно [2]. При этом, к сожалению, только приблизительно половина пациентов с ИБС знают о наличии у них заболевания и получают необходимое лечение [2].

Особое значение в структуре ССЗ ИБС приобрела в связи с высоким риском внезапных и фатальных осложнений, которые могут развиваться на фоне бессимптомного течения заболевания. У значительного количества пациентов с коронарным атеросклерозом клинические проявления ИБС отсутствуют, что, однако, не означает отсутствия риска сердечно-сосудистых событий (ССС) [2].

Оценка предрасполагающих факторов развития фатальных СССР – ключевое звено в практике современного клинициста. Она проводится в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями с использованием специализированной шкалы SCORE, которая позволяет про-

гнозировать 10-летнюю вероятность развития фатальных СССР [3]. В ней учитываются такие факторы риска, как пол, возраст, систолическое артериальное давление (АД), курение и уровень общего холестерина (ОХС) (табл. 1).

Если 10-летняя вероятность СССР превышает 5%, пациент относится к группе высокого риска, что требует агрессивной профилактической терапии.

Среди вышеуказанных факторов риска потенциально модифицируемыми являются курение, артериальная гипертония и дислипидемия.

Те или иные нарушения липидного обмена – важнейший фактор развития и прогрессирования коронарного атеросклероза и ИБС. Среди различных видов дислипидемий особое значение имеет повышение уровня ОХС и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). По данным исследований, проведенных Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины, в России повышение концентрации холестерина (ХС) более 5 ммоль/л наблюдается у 65,2% мужчин и 62,1% женщин старше 30 лет. Уже в молодом возрасте частота гиперхолестеринемии достигает более 41% у мужчин и более 51% у женщин, причем в группе 55–64 лет она увеличивается до 75,7 и 82,4% соответственно [4].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях неоднократно была продемонстрирована взаимосвязь между концентрацией ОХС в крови и риском развития ИБС, в

Таблица 1. Влияние сочетания факторов риска на 10-летнюю вероятность развития СССР у лиц в возрасте 60 лет

Пол	ОХС, ммоль/л	Систолическое АД, мм рт. ст.	Курение	Риск, %
Женский	8	120	Нет	2
	7	140	Да	5
Мужской	6	160	Нет	8
	5	180	Да	21

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ, Москва.

частности ОИМ. По данным Фремингемского исследования, которое продолжалось более 30 лет и охватило приблизительно 36 тыс. пациентов, было выявлено, что риск развития ИБС постепенно увеличивается при уровне ОХС в крови более 4,65 ммоль/л [5]. При этом в недавнем метаанализе СТТ (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration), включавшем 170 000 пациентов, было подтверждено дозозависимое снижение риска развития ССЗ при снижении уровня ЛПНП [6].

Согласно последним европейским рекомендациям по коррекции дислипидемии, целевые показатели липидного спектра пациента зависят от уровня сердечно-сосудистого риска [7]. Было установлено, что снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к снижению смертности от ССЗ на 22% [6]. В соответствии с этим абсолютное снижение уровня ЛПНП до 1,8 ммоль/л и уменьшение содержания ОХС как минимум на 50% в наивысшей степени защищают от развития ССС. Таким образом, эти показатели должны рассцениваться как целевые у пациентов с очень высоким риском ССС (ССЗ в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа, сахарный диабет 1-го типа с поражением органов-мишеней, умеренное или тяжелое нарушение функции почек и риск по шкале SCORE >10%) (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Целевые значения ЛПНП для пациентов высокого риска (ярко выраженный один фактор риска или риск по шкале SCORE от 5 до 10%) составляют менее 2,5 ммоль/л (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности А). При умеренном риске (менее 5% по шкале SCORE) уровень ЛПНП не должен превышать 3 ммоль/л (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности С).

Важно отметить, что во всех случаях решение о назначении липидоснижающей терапии должно приниматься взвешенно. Начинать нормализацию липидного спектра всегда необходимо с коррекции образа жизни на срок до 3 мес. Только при неэффективности этих мероприятий, а также при очень высоком риске ССС возможно назначение липидоснижающих препаратов с учетом возможных неблагоприятных эффектов.

На сегодняшний день существует пять групп липидоснижающих препаратов: секвестранты желчных кислот, производные никотиновой кислоты, ингибиторы абсорбции ХС, фибраты и статины. Эти группы различаются как по механизму действия, так и по выраженности влияния на параметры липидного спектра. Так, фибраты воздействуют преимущественно на триглицериды (ТГ) и в меньшей степени – на ЛПНП, поэтому применяются в основном при гипертриглицеридемии. Также активны в отношении снижения уровня ТГ производные никотиновой кислоты, но их применение ограничено большим количеством побочных эффектов, таких как гипергликемия, повреждение печени, а также сосудистые реакции – гиперемия кожи лица, ощущение “приливов”, ортостатическая гипотензия. Секвестранты жирных кислот препятствуют выбросу желчи в пищеварительный тракт, а значит, снижают всасывание

ХС – в результате снижается уровень ОХС и ЛПНП. Однако закономерным следствием их приема являются различные расстройства пищеварения, а также нарушение всасывания других лекарственных средств, что нежелательно у пациентов с ССЗ. Этот же недостаток имеется и у ингибиторов абсорбции ХС.

Среди существующих на сегодняшний день липидоснижающих препаратов группа статинов обладает наибольшей доказательной базой. Статины – одни из наиболее хорошо исследованных препаратов для профилактики ССЗ. Было неоднократно показано, что они достоверно снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность как при первичной, так и при вторичной профилактике [6, 8, 9]. Также было продемонстрировано, что статины могут замедлять прогрессирование атеросклероза и, возможно, способствуют его обратному развитию [7].

Механизм действия статинов заключается в снижении синтеза ХС в печени за счет конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы. Снижение концентрации внутриклеточного ХС стимулирует экспрессию ЛПНП-рецепторов на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению захвата ЛПНП из кровотока и снижению концентрации циркулирующих ЛПНП и других апо-В-липопротеидов, в том числе содержащих ТГ.

Первые исследования эффективности статинов при первичной профилактике ИБС были выполнены в начале 1990-х годов (MARS, CCAIT, MAAS, PLAC I) [10–13]. Назначение статинов приводило к значительному (на 24–42%) снижению количества коронарных событий. На сегодняшний день эффективность статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений неоспоримо доказана. Согласно результатам крупных проспективных исследований (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS [14–17] и др.), смертность от ССЗ на фоне длительного лечения статинами снижается в среднем на 30%, главным образом за счет уменьшения риска развития ОИМ и других осложнений ИБС. А результаты исследования HPS (Heart Protection Study) показали, что эти препараты достоверно снижают не только сердечно-сосудистую, но и общую смертность [18].

В мае 2006 г. были опубликованы результаты метаанализа, посвященного агрессивной терапии статинами в первые 14 дней госпитализации по поводу острого коронарного синдрома. В анализ были включены данные 13 исследований (L-CAD, LAMIL, PTT, RECIFE, LIPS, PAIS, PACT, ESTABLISH [19–26] и др., всего 17 963 пациента), а также исследований PROVE IT и A to Z [27, 28]. Средняя длительность наблюдения составила 6 мес. Было выявлено, что у больных, получавших статины, реже развивались такие конечные точки, как ишемия и сердечно-сосудистая смерть.

Данные этих исследований были суммированы в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению стабильной ИБС, где указано, что пациенты со стабильной ИБС расцениваются как группа очень

высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем им показано назначение статинов с достижением целевых значений ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и/или уменьшение их уровня на >50% от исходного (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) (табл. 2) [29].

Кроме того, статины играют важную роль как при первичной, так и при вторичной профилактике инсультов. Впервые это было выявлено в большом исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в котором на фоне проведения липидоснижающей терапии частота неэмболических ишемических инсультов и транзиторных нарушений мозгового кровообращения снижалась на 51 и 35% соответственно [16]. Неоднократно была доказана эффективность назначения статинов для профилактики инсульта у пациентов высокого риска без ИБС: в исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) применение аторвастатина привело к значимому снижению риска инсульта у пациентов с артериальной гипертензией (на 27%), в исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) – у больных СД 2-го типа (на 48%) [30, 31].

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) был однозначно подтвержден тот факт, что статины достоверно снижают риск повторных цереброваскулярных событий вне зависимости от наличия ИБС [32]. Назначение аторвастатина приводило к значительному уменьшению риска инсультов в целом и, в частности, ишемических инсультов (фатальных и нефатальных). Также в этом исследовании было выявлено, что свой эффект статины реализуют в основном за счет снижения уровня ОХС и ЛПНП.

В последние годы разработано большое количество различных статинов, которые в совокупности составили четыре поколения препаратов. Необходимость создания новых представителей группы была обусловлена развитием серьезных побочных эффектов, заключавшихся преимущественно в поражении печени и скелетной мускулатуры. Одним из последних на рынке появился розувастатин – синтетический препарат, который продемонстрировал наилучшие клинические и фармакологические свойства в сравнении с другими статинами (табл. 3).

Розувастатин способен образовывать большое количество связей с ГМГ-КоА-редуктазой и обладает высокой аффинностью к активному центру фермента. Кроме того, препарат относительно гидрофилен, что позволяет гепатоцитам активно захватывать его внутрь клетки. Розувастатин обладает максимальным периодом полувыведения по сравнению с другими статинами, а его метаболизм лишь частично производится посредством системы цитохрома P450. В связи с этим нет необходимости в изменении дозы розувастатина при назначении других препаратов, угнетающих активность цитохрома P450.

Таблица 2. Фармакотерапия пациентов со стабильной ИБС. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных со стабильной ИБС, 2013 г. [29]

Профилактика ССС	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Низкие дозы аспирина ежедневно показаны всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
При непереносимости аспирина показан прием клопидогрела	I	B
Прием статинов показан всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
При наличии сопутствующих заболеваний (хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д.) показан прием ИАПФ (или БРА)	I	A
Обозначения: БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.		

Таблица 3. Характеристики статинов разных поколений

Поколение препаратов	Характеристика	Представители
I	Природные статины, полученные в результате ферментации грибов; активируются ферментативной системой печени; относительно низкая липидоснижающая эффективность; высокий риск поражения печени и скелетной мускулатуры	Ловастатин Симвастатин Правастатин
II	Синтетические препараты; большая длительность действия и более высокая концентрация в крови – выше эффективность; метаболизируются в печени	Флувастатин
III	Синтетические статины; снижают уровень не только ЛПНП, но и ТГ, а также повышают уровень ЛПВП	Аторвастатин
IV	Синтетические препараты; показали наилучшие профили эффективности и безопасности внутри группы	Розувастатин

Режим дозирования розувастатина зависит от уровня сердечно-сосудистого риска у пациента. Стартовая доза в большинстве клинических ситуаций составляет 5 мг, тогда как при остром коронарном синдроме и для вторичной профилактики острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) целесообразно начинать с дозы 20 мг. В дальнейшем титрование дозы проводится по 5 мг до достижения целевых значений ЛПНП, ОХС. Максимальная дозировка – 40 мг/сут.

Эффективность и переносимость розувастатина были оценены на основании данных 12400 пациентов, которые

получали 5–40 мг препарата в рамках II/III фазы международного исследования [33]. Клинически значимое повышение уровней аланинаминотрансферазы (>3 норм) и креатинфосфокиназы (КФК) (>10 норм) отмечалось редко ($>0,2\%$ случаев), как и в группах сравнения (аторвастатин, симвастатин, правастатин). Миопатия (КФК >10 норм с клиническими проявлениями) на фоне терапии розувастатином наблюдалась приблизительно у 0,33% пациентов, которые принимали препарат в дозе более 40 мг. Частота развития протеинурии в группе розувастатина достоверно не отличалась от таковой в других группах. В ходе наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая рабдомиолиза на фоне приема 5–40 мг розувастатина. Безопасность розувастатина также была доказана в крупных исследованиях CORONA (Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure) и GISSI HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Heart Failure) [34, 35]. Среди побочных эффектов преобладали расстройства желудочно-кишечного тракта (34 случая (1%) в группе розувастатина и 44 случая (2%) в группе плацебо); миопатий и поражений печени отмечено не было.

В исследованиях MERCURY I и II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy) и STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) розувастатин показал себя как наиболее эффективный из существующих на сегодняшний день статинов, который не только значительно снижает уровень ЛПНП, но и повышает концентрацию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [36–38]. Кроме того, на фоне его приема отмечалось более выраженное снижение уровня ОХС, а также ТГ в сравнении с показателями при использовании других статинов у пациентов как с метаболическим синдромом, так и без него. Как и другие статины, розувастатин благоприятно воздействовал на такие показатели липидного профиля, как размер и число частиц ЛПНП.

В исследовании METEOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin) прием розувастатина в течение 2 лет привел к значимому замедлению прогрессирования утолщения комплекса интима-медиа сонной артерии даже у пациентов низкого риска [39]. А в исследовании ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) впервые была продемонстрирована способность статинов вызывать регрессию атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [40].

Данные представленных выше работ послужили предпосылкой для проведения более крупных рандомизированных исследований. Наилучшие результаты были получены в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), которое включало 17 802 пациентов из 26 стран мира и было направлено на

изучение преимуществ терапии статинами у лиц без повышения уровня ЛПНП, но с высоким риском ССЗ [41]. Первичной конечной точкой служило наступление большого ССС, как, например, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальное ОНМК, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация или смерть от ССЗ. Несмотря на то что исследование было запланировано на срок в 5 лет, оно было прекращено досрочно в связи с выявленным при анализе достоверным положительным результатом в группе розувастатина. На момент окончания исследования (медиана наблюдения составляла 1,9 года) в группе розувастатина было зарегистрировано 142 больших ССС, тогда как в группе плацебо – 251. Таким образом, частота достижения первичной конечной точки в группе статинов составляла 0,77, а в группе плацебо – 1,36 на 100 человек-лет (относительное снижение риска 44%, отношение рисков 0,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,46–0,69; $p < 0,00001$). Через 12 мес лечения в группе розувастатина наблюдалось снижение уровня ЛПНП на 50%, ТГ – на 17% и повышение уровня ЛПВП на 4% в сравнении с показателями группы плацебо. Кроме того, JUPITER стало первым рандомизированным проспективным исследованием, в котором была выявлена способность статинов снижать риск венозного тромбоза. Назначение розувастатина снижало риск возникновения тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии на 43% (95% ДИ 0,37–0,86) [42].

Был однозначно доказан положительный эффект розувастатина в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности даже у лиц, которым по уровню ЛПНП терапия статинами не показана. Это стало предпосылкой для пересмотра имеющихся на сегодняшний день представлений о времени начала и интенсивности липидснижающей терапии. Появляется всё больше данных о том, что статины стоит назначать как можно раньше, при первых признаках сердечно-сосудистого риска, кроме того, применение более безопасных препаратов позволяет использовать их в высоких дозах.

В 2012 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin), в котором изучалось влияние высоких доз статинов на объем атеросклеротической бляшки [43]. Всего в исследование было включено 4255 пациентов, из которых 2333 были рандомизированы в часть А исследования: 783 пациентов получали розувастатин и 795 – аторвастатин. По окончании части А 1385 пациентов были рандомизированы в часть Б, которую завершили 1093 пациента (546 из 694 в группе розувастатина и 547 из 691 в группе аторвастатина). На этапе включения обе группы не различались между собой по демографическим показателям, средний возраст пациентов составил 57,6 года.

Пациенты вначале в течение 2 нед получали статины в дозе, вполнину меньше максимальной (розувастатин 20 мг/сут и аторвастатин 40 мг/сут) (часть А), а затем максимальные дозы препаратов (40 и 80 мг соответственно) на протяжении 104 нед (часть Б).

Эффективность препаратов оценивали по изменению общего (TAV) и относительного (PAV) объема атеросклеротической бляшки в коронарных артериях, определяемому с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. Было показано, что через 104 нед терапии PAV значительно уменьшился относительно исходных значений ($-1,22\%$, $p < 0,0001$, в группе розувастатина и $-0,99\%$, $p < 0,0001$, в группе аторвастатина). На фоне приема розувастатина среднее уменьшение PAV было несколько больше, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,1709$). Уменьшение TAV за период лечения составило $-6,39 \text{ мм}^3$ ($p < 0,0001$) в группе розувастатина и $-4,42 \text{ мм}^3$ ($p < 0,0001$) в группе аторвастатина, при этом среднее уменьшение TAV в группе розувастатина оказалось значительно больше ($p = 0,0099$).

Кроме того, на фоне приема розувастатина в сравнении с аторвастатином был достигнут более низкий уровень ЛПНП ($62,64 \pm 1,00$ и $70,18 \pm 0,99$ мг/дл соответственно, средняя разница $7,53$ мг/дл; $p < 0,0001$) и более высокий уровень ЛПВП ($50,43 \pm 0,54$ и $48,64 \pm 0,53$ мг/дл соответственно, средняя разница $1,79$ мг/дл; $p = 0,0149$).

Частота и виды побочных эффектов в ходе исследования между группами не различались. Наиболее часто (более 5% в одной из групп лечения) наблюдались миалгия, стенокардия, артралгия, гипертония, некардиогенная боль в груди, общая слабость, одышка.

Результаты исследования SATURN продемонстрировали, что использование высоких доз обоих статинов приводит к значительному уменьшению размера атеросклеротической бляшки, несмотря на разницу в достигаемом уровне ЛПНП (в группе розувастатина он был ниже). При этом была отмечена достаточная безопасность исследуемых препаратов. Полученные данные должны служить основанием для более широкого применения высоких доз статинов.

Таким образом, большая распространенность атеросклероза одной и более локализаций, а также доказанная высокая эффективность и безопасность современных статинов обуславливают необходимость их приема многими пациентами. Однако в реальной клинической практике имеется немало больных, которые не получают липидоснижающую терапию. Одна из главных причин – высокая стоимость оригинальных препаратов. В этой ситуации закономерно встает вопрос, возможно ли назначение более доступных генериков и насколько эквивалентен будет полученный эффект.

Недавно на отечественном рынке появился новый генерический препарат розувастатина – Роксера. Его основным преимуществом перед другими генериками можно считать

новую дозировку – 15 мг. Это позволяет более плавно наращивать дозу препарата, тщательно мониторируя достигаемый эффект и развитие побочных реакций.

Таким образом, на сегодняшний день розувастатин является одним из наиболее эффективных и безопасных представителей группы статинов, действие которого было неоднократно доказано у пациентов как с дислипидемией, так и с нормальным уровнем ОХС и ЛПНП при наличии факторов риска. Он достоверно позволяет снизить риск развития таких ССС, как ОИМ, ОНМК и смерть от ССЗ. Кроме того, благодаря особому фармакокинетическому профилю розувастатина его прием в возрастающих дозах не сопровождается развитием серьезных поражений печени и миопатий. В настоящее время наряду с оригинальным розувастатином существуют генерические препараты, которые показали себя не менее эффективными, однако позволяют значительно снизить затраты на лечение.

Список литературы

1. Lloyd-Jones D. et al. // *Circulation*. 2009. V. 119. № 3. P. 480.
2. Fox K. et al.; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) // *Eur. Heart J.* 2006. V. 27. № 11. P. 1341.
3. Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology; European Association of Echocardiography; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; European Heart Rhythm Association; Heart Failure Association; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; European Atherosclerosis Society; International Society of Behavioural Medicine; European Stroke Organisation; European Society of Hypertension; European Association for the Study of Diabetes; European Society of General Practice/Family Medicine; International Diabetes Federation Europe; European Heart Network // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2012. V. 19. № 4. P. 585.
4. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение: Рук. для врачей / Под ред. Р.Г. Оганова. М., 2009.
5. Castelli W.P. et al. // *Ann. Epidemiol.* 1992. V. 2. № 1–2. P. 23.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C. et al. // *Lancet*. 2010. V. 376. № 9753. P. 1670.
7. Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Catapano A.L. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines 2008–2010 and 2010–2012 Committees // *Atherosclerosis*. 2011. V. 217. Suppl. 1. P. S1.
8. Brugs J.J. et al. // *Br. Med. J.* 2009. V. 338. P. b2376.
9. Mills E.J. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. V. 52. № 22. P. 1769.
10. Blankenhorn D.H. et al. // *Ann. Intern. Med.* 1993. V. 119. № 10. P. 969.
11. Probstfield J.L. et al. // *Am. J. Cardiol.* 1995. V. 76. № 9. P. 47C.
12. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) // *Lancet*. 1994. V. 344. № 8923. P. 633.
13. Furberg C.D. et al. // *Am. J. Cardiol.* 1995. V. 76. № 9. P. 60C.
14. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. 1994. V. 344. № 8934. P. 1383.
15. Pfeffer M.A. et al. // *Am. J. Cardiol.* 1995. V. 76. № 9. P. 98C.
16. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 339. № 19. P. 1349.
17. Shepherd J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1995. V. 333. № 20. P. 1301.

18. Heart Protection Study Collaborative Group // Lancet. 2002. V. 360. № 9326. P. 7.
19. Arntz H.R. et al. // Am. J. Cardiol. 2000. V. 86. № 12. P. 1293.
20. Kesteloot H. et al. // Acta Cardiol. 1997. V. 52. № 2. P. 107.
21. Kayikcioglu M. et al. // Acta Cardiol. 2002. V. 57. № 4. P. 295.
22. Dupuis J. et al. // Circulation. 1999. V. 99. № 25. P. 3227.
23. Serruys P.W. et al. // JAMA. 2002. V. 287. № 24. P. 3215.
24. Den Hartog F.R. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2001. V. 55. № 5. P. 300.
25. Thompson P.L. et al. // Am. Heart J. 2004. V. 148. № 1. P. e2.
26. Okazaki S. et al. // Circulation. 2004. V. 110. № 9. P. 1061.
27. Cannon C.P. et al. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. № 15. P. 1495.
28. de Lemos J.A. et al. // JAMA. 2004. V. 292. № 11. P. 1307.
29. Task Force Members, Montalescot G. et al. // Eur. Heart J. 2013. Aug. 30.
30. Sever P.S. et al.; ASCOT investigators // Lancet. 2003. V. 361. № 9364. P. 1149.
31. Colhoun H.M. et al.; CARDS investigators // Lancet. 2004. V. 364. № 9435. P. 685.
32. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators, Karam J.G. et al. // J. Cardiol. 2008. V. 3. № 1. P. 68.
33. Shepherd J. et al. // Am. J. Cardiol. 2004. V. 94. № 7. P. 882.
34. Kjekshus J. et al.; CORONA Group // N. Engl. J. Med. 2007. V. 357. № 22. P. 2248.
35. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L. et al. // Lancet. 2008. V. 372. № 9645. P. 1231.
36. Schuster H. et al.; Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I study group // Am. Heart J. 2004. V. 147. № 4. P. 705.
37. Ballantyne C.M. et al. // Am. Heart J. 2006. V. 151. № 5. P. 975.e1.
38. Jones P.H. et al.; STELLAR Study Group // Am. J. Cardiol. 2003. V. 92. № 2. P. 152.
39. Crouse J.R. 3rd et al.; METEOR Study Group // JAMA. 2007. V. 297. № 12. P. 1344.
40. Nissen S.E. et al.; ASTEROID Investigators // JAMA. 2006. V. 295. № 13. P. 1556.
41. Ridker P.M.; JUPITER Study Group // Circulation. 2003. V. 108. № 19. P. 2292.
42. Glynn R.J. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 360. № 18. P. 1851.
43. Nicholls S.J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. V. 59. P. E1502.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“Атмосфера. Новости кардиологии”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб. Подписной индекс 37211.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“Нервные болезни”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 81610.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51