

Статины: наиболее важные аспекты применения

Н.В. Стуров,

Кафедра общей и клинической
фармакологии РУДН, Москва

На сегодняшний день целесообразность назначения статинов, особенно в качестве средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, очевидна [1], хотя необходимость медикаментозной коррекции гиперхолестеринемии длительное время оставалась спорной ввиду отсутствия доказательной базы в плане выживаемости. Сегодня статины используются для снижения смертности и улучшения прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или другими проявлениями атеросклероза, а также для лечения нарушений липидного обмена у больных с наследственными и вторичными дислипидемиями [2]. Всегда особо отмечается, что показания к назначению статинов должны определяться не столько концентрацией липидов в крови, сколько наличием клинически значимых проявлений ИБС и факторов риска неблагоприятного прогноза.

Одним из первых крупных исследований, направленных на изучение вопроса об увеличении продолжительности жизни кардиологических больных на фоне приёма статинов, стало двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в котором была изучена частота осложнений и смертность у больных ИБС ($n = 4444$). В исследование были включены пациенты со стабильной стенокардией, перенесённым инфарктом миокарда, уровнем холестерина $5,5\text{--}8,0$ ммоль/л, которых рандомизировали на группы, получающие симvastатин или плацебо. Все больные также получали липид-снижающую диету. Через 5,4 года оказалось, что, в отличие от пациентов группы контроля, на фоне приёма симvastатина уровень общего холестерина снизился на 25 %, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – на 35 %, а уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) повысился на 8 %. Выживаемость пациентов в группе симvastатина оказалась достоверно большей и составила 91,3 %, причём особенно высоким данный показатель был в подгруппе больных старше 65 лет. Редукция общей смертности в группе симvastатина составила 42 %, риска осложнений ИБС – 34 %. Благодаря симvastатину у больных на 37 % снизился риск инвазивных процедур на сердце ($p < 0,00001$) [3].

Недавно проведённый дополнительный анализ исследования 4S показал, что симvastатин достоверно снижает риск кардиоваскулярных событий у больных с умеренной хронической почечной недостаточностью, в т. ч. инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации, при этом достоверного влияния на вероятность развития инсульта выявлено не было [4]. Несмотря на то что дислипидемия – потенциально модифицируемый фактор риска у больных с сердечно-сосудистой патологией и сниженной скоростью клубочковой фильтрации, до последнего времени имеется ма-

ло исследований, демонстрирующих способность статинов увеличивать продолжительность жизни в этой категории больных.

В крупнейшее плацебо-контролируемое исследование HPS (Heart Protection Study) ($n = 20\,536$) [5] включили пациентов с ИБС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (страдающих диабетом, перенёсших инфаркт миокарда, инвазивные сердечно-сосудистые вмешательства, инсульт и др.). Уровень общего холестерина исходно должен был быть не ниже $3,5$ ммоль/л. В результате было достигнуто достоверное снижение уровня липидов в крови. В течение периода наблюдения среднее различие между группами симvastатина и плацебо в уровне холестерина составило $1,2$ ммоль/л, в уровне ЛПНП – 1 ммоль/л. Несмотря на то что в течение первого года не было выявлено отличий между группами рандомизированных больных, в дальнейшем была чётко продемонстрирована эффективность симvastатина в дозе 40 мг/сут как препарата, достоверно снижающего сердечно-сосудистую смертность у больных высокого риска. Исследование подтвердило, что на фоне приёма симvastатина снижается смертность от любых причин (12,9 % в группе симvastатина против 14,7 % в группе плацебо, $p = 0,0003$), коронарной смерти (5,7 % против 6,9 %, $p = 0,0005$), нефатального инфаркта миокарда (8,7 % против 11,8 %, $p < 0,0001$), нефатального инсульта (4,3 % против 5,7 %, $p < 0,0001$). Также уменьшалась потребность в коронарной ($p < 0,0001$) и некоронарной ($p = 0,006$) реваскуляризации. Многолетний приём симvastатина оказался безопасным. Так, риск развития миопатии составил 0,01 %. Было подтверждено, что симvastатин не повышает риск развития злокачественных новообразований и госпитализаций по некардиологическим причинам.

Исследование HPS имело огромное значение для клинической практики [6]. Основываясь на полученных в ходе него результатах, было предложено использовать дозу симvastатина в 40 мг как стартовую для данного препарата с целью избежать необходимости в постепенном подборе дозы и обеспечения более быстрого и высокого снижения липидных фракций. К этому времени безопасность симvastатина в дозе 40 мг/сут уже была продемонстрирована в нескольких многолетних клинических исследованиях и длительных постмаркетинговых наблюдениях [7].

Проведённый ретроспективный фармакоэкономический анализ результатов HPS продемонстрировал, что приём симvastатина ассоциируется с уменьшением расходов, связанных с госпитализацией по поводу любых сердечно-сосудистых осложнений, на 22 %. Оказалось, что чем более высокий коронарный риск имелся у пациента изначально, тем более фармакоэкономически обоснованным было использование симvastатина [8].

Переносимость и безопасность максимально рекомендуемых доз симvastатина и аторvastатина (по 80 мг), а также сравнительная оценка их влияния на уровень ЛПВП и аполипопротеина A-I (апо-AI) были изучены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании CHES (Comparative HDL Efficacy and Safety Study, $n = 917$), которое продолжалось 6 месяцев. Более детально влияние статинов рассматривалось в подгруппах больных с низким уровнем ЛПВП и больных с метаболическим синдромом. Подобный выбор был обоснован тем, что уровень ЛПВП в последние годы часто предлагалось рассматривать как показатель сердечно-сосудистого риска, сравнимый по прогностической ценности с концентрацией ЛПНП [9]. Результаты исследования CHES продемонстрировали, что симvastатин в большей степени, чем аторvastатин, увеличивает концентрацию ЛПВП и

апо-АI. Подобная закономерность в исследовании прослеживалась в подгруппах пациентов как с исходно сниженным (менее 40 мг/дл), так и с нормальным уровнем ЛПВП, а также у больных с метаболическим синдромом. Однако по степени снижения ЛПНП и триглицеридов симвастатин уступал аторвастатину. При оценке безопасности проводимой терапии было отмечено, что повышение уровня печёночных трансаминаз значительно реже происходило в группе симвастатина (0,4 %) в сравнении с аторвастатином (2,8 %) [10].

Помимо уже упомянутых испытаний, данные о благоприятной переносимости симвастатина были получены в исследовании IDEAL (Investigators in the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering), в которое вошли 8888 больных, перенёвших инфаркт миокарда и затем получавших высокие дозы либо аторвастатина (80 мг/сут), либо обычные дозы симвастатина (20 мг/сут). За 4,8 года наблюдения не было отмечено статистически значимых различий между группами применения разных режимов терапии по влиянию на общую смертность и смертность от кардиоваскулярных причин, что говорило в пользу равнозначности обоих режимов терапии и характеризовало симвастатин как более безопасный препарат [11]. Сходные результаты в плане переносимости обычных доз симвастатина были получены в исследовании AtoZ. Миопатия (нарастание креатинфосфокиназы более чем в 10 раз выше нормы) не наблюдалась ни у одного больного на фоне приёма 20–40 мг симвастатина по поводу острого коронарного синдрома [12].

В целом, статины, как группа лекарственных средств, являются одними из наиболее безопасных. Частота выраженного повышения уровня печёночных трансаминаз в популяции на фоне приёма этой группы препаратов составляет около 1 %, а миопатий – 0,1 % [13]. При своевременной отмене статинов миопатия и гепатопатия являются обратимыми, поэтому значение приобретает правильное информирование пациентов, а также учёт таких факторов риска развития медикаментозных осложнений, как старческий возраст, женский пол, сниженный уровень клубочковой фильтрации [14].

К настоящему времени получено много неоспоримых доказательств в пользу применения статинов в качестве гиполипидемических средств, и научный поиск направлен на изучение других механизмов благоприятного влияния этих препаратов. Известно, что помимо ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, статины обладают также рядом так называемых плеiotропных эффектов [15], которые

не связаны с гипохолестеринемической активностью [16] и значение которых возрастает по мере получения всё больших доказательств в пользу воспалительной теории атерогенеза [17]. Статины снижают содержание в плазме С-реактивного белка, ингибируют экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости на макрофагах, эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки [18]. Кроме того, они подавляют синтез важных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина 1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и ИЛ-8 [19]. Следует помнить, что эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной связи повышенного содержания маркеров воспаления и риска серьёзных сердечно-сосудистых осложнений [20]. Интересно, что выраженность противовоспалительного эффекта у статинов послужила поводом для изучения этого свойства у больных бронхиальной астмой [21], хотя их терапевтической эффективности при данной патологии выявлено не было.

Статины улучшают эндотелий-зависимую вазодилатацию, поскольку способствуют нормализации нарушенного синтеза оксида азота за счёт инактивации естественного ингибитора NO-синтазы – асимметричного диметиларгинина [22]. Данное свойство особо важно для нормализации местной гуморальной регуляции сосудистого тонуса. Так, возможно, благодаря именно нарастанию местной концентрации оксида азота улучшается кровоток в сосудах сетчатки глаза [23].

Антиоксидантный эффект статинов ассоциируется с редукцией синтеза свободных кислородных радикалов [24]. Это приводит к снижению образования окисленных ЛПНП, а следовательно, замедляет аккумуляцию холестерина в макрофагах, тормозит образование пенистых клеток, уменьшает уровень активности воспалительных процессов, что также тормозит атерогенез [25].

Некоторые плеiotропные свойства могут быть рассмотрены как следствие уменьшения выраженности отрицательных эффектов ангиотензина II, что было показано вначале на животной модели [26], а затем на популяции больных в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [27]. В нём была продемонстрирована способность симвастатина потенцировать антигипертензивный эффект ингибитора АПФ рамиприла при полном отсутствии влияния на уровень артериального давления в монотерапии. В другом исследовании комбинированная терапия симвастатином и лозартаном намного лучше восстанавливала нарушенную эндотелиальную функцию и обладала более выраженным противовоспа-

Информация о препарате

АКТАЛИПИД (Actavis Group hf., Исландия)

Симвастатин

Таблетки п. о. 10, 20 и 40 мг

ПОКАЗАНИЯ

Гиперхолестеринемия:

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa и IIb) при неэффективности диетотерапии с низким содержанием холестерина и других немедикаментозных мероприятий (физическая нагрузка и снижение массы тела) у пациентов с повышенным риском возникновения коронарного атеросклероза;
 - комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, не корректируемые специальной диетой и физической нагрузкой.
- Ишемическая болезнь сердца:
- для профилактики инфаркта миокарда, для уменьшения риска смерти, уменьшения риска сердечно-сосудистых нарушений (инсульт или транзиторные ишемические приступы), замедления прогрессирования атеросклероза коронарных сосудов, уменьшения риска процедур реваскуляризации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь: в начале курса однократно в дозе 5–10 мг в сутки, при необходимости – до 80 мг в сутки в зависимости от содержания холестерина и липопротеидов в крови. При ИБС начальная доза составляет 20 мг в сутки однократно, терапевтическая – обычно 20–40 мг в сутки.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Перед началом и во время лечения рекомендуется контролировать функцию печени, с осторожностью назначают при её нарушениях.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Применение при беременности и кормлении грудью – см. в инструкции по применению препарата.

лительным потенциалом, чем терапия каждым из этих препаратов в отдельности [28].

Результаты крупных исследований 4S, WOSCOPS, CARE, HPS позволяют говорить уже о клиническом значении способности статинов (прежде всего, симвастатина) потенцировать эффект гипотензивных препаратов [29].

Предполагается, что частичное нивелирование негативных эффектов ангиотензина II при приёме симвастатина и других статинов может лежать в основе эффективности этих препаратов при хронической сердечной недостаточности [30].

К прочим плейотропным эффектам относят иммуномодулирующие свойства статинов (увеличение количества Т-лимфоцитов) [31], повышение минеральной плотности костей [32], уменьшение литогенных свойств желчи [33].

Следует отметить, что гиполипидемический и плейотропные эффекты статинов практически не используются при остром коронарном синдроме, хотя в целом ряде исследований показано благоприятное влияние подобной тактики на прогноз [34], в т. ч. у больных, которым показана коронарная ангиопластика [35].

Сегодня довольно активно обсуждается вопрос о способности статинов снижать частоту развития инсультов. Согласно данным многих мета-анализов, включавших в общей сложности около 20 тыс. пациентов, частота развития инсульта на фоне приёма статинов уменьшается на 2–30 %, причём остаётся неясным, является ли это прямым следствием только гиполипидемических свойств или же дополнительным результатом плейотропных эффектов препаратов. Так, известно, что важная роль при повреждении нервной ткани в условиях гипоксии принадлежит провоспалительным цитокинам, в т. ч. ФНО. Симвастатин, назначенный в течение 24 часов от начала развития симптоматики инсульта, достоверно снижает концентрацию ФНО [36].

Важную роль в патогенезе острого ишемического инсульта играет также металлопротеиназа-9, причём повышение уровня данного фермента является предиктором геморрагической трансформации ишемизированного очага нервной ткани. Симвастатин, назначенный в течение первых 24 часов от начала развития симптоматики ишемического инсульта, способен снижать концентрацию металлопротеиназы-9 и увеличивать содержание её специфического ингибитора, что, предположительно, может лежать в основе нейроваскулярной протекции [37].

При анализе исследований (общее число пациентов – более 90 тыс.) удалось установить, что на фоне приёма статинов риск развития инсульта достоверно редуцируется на 21 %, причём прослеживается некоторая зависимость выраженности описанного эффекта от степени уменьшения концентрации ЛПНП в крови. Было также выявлено, что регресс толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий четко коррелирует со снижением уровня ЛПНП [38]. Последнее наблюдение дополнительно свидетельствует в пользу назначения статинов при атеросклерозе артерий, кровоснабжающих головной мозг, поскольку, согласно результатам исследования CAPS (n = 5056), утолщение комплекса «интима-медиа» является независимым предиктором неблагоприятного цереброваскулярного исхода [39]. Дополнительно известно, что назначение симвастатина тормозит атеросклеротическое ремоделирование сосудов каротидного бассейна и способствует его регрессу [40].

В другом мета-анализе показано, что снижение уровня ЛПНП уменьшает риск развития ишемического инсульта у больных сахарным диабетом, артериальной гипертонией, стенокардией на 48,



Чистые сосуды



Акталипид® симвастатин

- ✓ Самый изученный статин с наибольшим числом показаний
- ✓ Доказанная высокая клиническая эффективность и безопасность
- ✓ Восстановление функции эндотелия - уже через 1 месяц терапии
- ✓ Препарат выбора для больных с сопутствующим сахарным диабетом и патологией желчного пузыря
- ✓ Западноевропейское качество

Москва, ул. Трубная, д. 17/4, стр. 2
Тел. (495) 232-40-90, факс (495) 232-40-91
e-mail: marketing@actavis.ru, www.actavis.ru

actavis
creating value in pharmaceuticals

27 и 25 % соответственно [41]. Тем не менее ответ на вопрос о необходимости использования статинов для профилактики и комплексной терапии инсульта остаётся неоднозначным и требует дальнейшего изучения.

Перед практическим врачом довольно остро стоит проблема выбора конкретного статина. Одним из наиболее изученных препаратов остаётся симвастатин, который активно используется в клинической практике с 1988 г. и имеет довольно внушительную доказательную базу в плане эффективности и хорошей переносимости, поскольку в крупнейших исследованиях именно этот препарат использовался в качестве гипوليцидемического средства и большинство свойств статинов изучены именно на примере симвастатина как эталонного представителя группы [42].

Появление нового дженерического аналога оригинального симвастатина (препарат Акталипид) делает экономически более доступным назначение статинов широкому кругу пациентов, что обеспечивает возможность дальнейшего внедрения достижений доказательной медицины в повседневную клиническую практику.

Литература

1. Law M., Wald N.J. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment // *Lancet* 2006 Feb 11;367(9509):469–70.
2. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О., Гогин Е.Е. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004. 972 с.
3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet* 1994;344:1383–89.
4. Chonchol M., Cook T., Kjekshus J. et al. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency // *Am J Kidney Dis*. 2007 Mar;49(3):373–82.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7–22.
6. Minhas R. Statins in primary care: bridging the treatment gap // *Br J Cardiol* 2004;11(6):487–91.
7. Pedersen T.R., Berg K., Cook T.J., et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study // *Arch Intern Med* 1996;156:2085–92.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. Cost effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20 536 individuals // *Lancet* 2005;365: 1779–85.
9. Robins S.J., Collins D., Wittes J.T. et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events // *JAMA* 2001;285: 1585–91.
10. Ballantyne C.M., Blazing M.A., Hunninghake D.B. et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS) // *Am Heart J* 2003;146(5):862–9.
11. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Nov 16;294(19):2437–45.
12. de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial // *JAMA*. 2004 Sep 15;292(11):1307–16.
13. Карпов Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность // *РФК*. 2005. № 2. С. 48–53.
14. Davidson M.H., Robinson J.G. Safety of aggressive lipid management // *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 1;49(17):1753–62.
15. Liao J.K. Clinical implications for statin pleiotropy // *Curr Opin Lipidol*. 2005 Dec;16(6):624–9.
16. Halcox J.P., Deanfield J.E. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy // *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):I42–8.
17. Crisby M. Modulation of the inflammatory process by statins // *Timely Top Med Cardiovasc Dis*. 2005 Mar 1;9:E3.
18. Sorrentino S., Landmesser U. Nonlipid-lowering Effects of Statins // *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2005 Dec;7(6):459–66.
19. Callahan A.S. 3rd. Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms // *Curr Atheroscler Rep*. 2003 Jan;5(1):33–7.
20. Clearfield M.B. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease // *J Am Osteopath Assoc*. 2005 Sep;105(9):409–16.
21. Menzies D., Nair A., Meldrum K.T. et al. Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;119(2):328–35.
22. Jiang J.L., Wang S., Li N.S. et al. The inhibitory effect of simvastatin on the ADMA-induced inflammatory reaction is mediated by MAPK pathways in endothelial cells // *Biochem Cell Biol*. 2007 Feb;85(1):66–77.
23. Nagaoka T., Takahashi A., Sato E. et al. Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation // *Arch Ophthalmol*. 2006 May;124(5):665–70.
24. Ng D.S. The role of statins in oxidative stress and cardiovascular disease // *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2005 Apr;5(2):165–75.
25. Hassan H.H., Denis M., Krimbou L. Cellular cholesterol homeostasis in vascular endothelial cells // *Can J Cardiol*. 2006 Feb;22 Suppl B:35B–40B.
26. Delbosc S., Cristol J.P., Descomps B. et al. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress // *Hypertension*. 2002 Aug;40(2):142–7.
27. Koh K.K., Son J.W., Ahn J.Y. et al. Vascular effects of simvastatin combined with ramipril in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease, compared with simvastatin alone: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *Atherosclerosis*. 2004 Nov;177(1):147–53.
28. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients // *Circulation*. 2004 Dec 14;110(24):3687–92.
29. Chopra V., Choksi P.U., Cavusoglu E. Beyond Lipid Lowering: The Anti-Hypertensive Role of Statins // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007 Apr 28.
30. Gao L., Wang W., Li Y.L. et al. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD(P)H oxidase // *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1763–70.
31. Peng X., Jin J., Giri S. et al. Immunomodulatory effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors, potential therapy for relapsing remitting multiple sclerosis // *J Neuroimmunol*. 2006 Sep;178(1–2):130–9.
32. Jadhav S.B., Jain G.K. et al. Statins and osteoporosis: new role for old drugs // *J Pharm Pharmacol*. 2006 Jan;58(1):3–18.
33. Smith J.L., Roach P.D., Wittenberg L.N. et al. Effects of simvastatin on hepatic cholesterol metabolism, bile lithogenicity and bile acid hydrophobicity in patients with gallstones // *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Aug;15(8):871–9.
34. Friedewald V.E., McPherson R., Roberts R. et al. Statin therapy in acute coronary syndrome // *Am J Cardiol*. 2007 Jan 15;99(2):213–21.
35. Chyrchel M., Rakowski T., Rzeszutko L. et al. Effects of high-dose statin administered prior to coronary angioplasty on the incidence of cardiac events in patients with acute coronary syndrome // *Kardiologia Pol*. 2006 Dec;64(12):1357–62.
36. Szczepanska-Szerej A., Kurzepa J., Wojcjal J., Stelmasiak Z. Simvastatin-induced prevention of the increase in TNF-alpha level in the acute phase of ischemic stroke // *Pharmacol Rep*. 2007 Jan-Feb;59(1):94–7.
37. Kurzepa J., Szczepanska-Szerej A., Strycka-Zimmer M. et al. imvastatin could prevent increase of the serum MMP-9/TIMP-1 ratio in acute ischaemic stroke // *Folia Biol (Praha)*. 2006;52(6):181–3.
38. Amarenco P., Labreuche J., Lavalée P., Touboul P.J. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis // *Stroke* 2004;35:2902–09.
39. Lorenz M.W., von Kegler S., Steinmetz H. et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) // *Stroke*. 2006 Jan;37(1):87–92.
40. Corti R., Fuster V., Fayad Z.A. et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging // *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2884–7.
41. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2003; 326: 1423.
42. Pedersen T.R., Tobert J.A. Simvastatin: a review // *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Dec;5(12):2583–96.