

Триумфальное шествие статинов

Д.М. Аронов

ГНИЦ профилактической медицины
Росздрава, Москва

В связи с 30-летием создания японским исследователем А. Эндо статина – первого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы, названного компактином, два лауреата Нобелевской премии M.S. Brawn и J. Goldstein (2004), отметив выдающийся вклад А. Эндо в медицину, назвали отца статинов «открывателем «пенициллина» для холестерина» (discoverer of a «Penicillin for cholesterol»). Имелось в виду, что внедрение в клиническую практику статинов произвело в медицине и здравоохранении многих стран мира такой же переворот в лечебных возможностях, как и внедрение пенициллина. Применение антибиотиков предотвратило смерть миллионов людей от инфекций, а статинов – от атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Возможно, такое сравнение статинов с пенициллином (и в широком плане с антибиотиками вообще) несколько несоразмерно. Но революционный переворот в кардиологии, произошедший в конце XX в. благодаря появлению статинов, не вызывает ни малейшего сомнения. Под влиянием статинов стала уязвимой самая распространённая, генетически предназначенная человеку опасная болезнь – атеросклероз. Проблема атеросклероза была настолько трудна для решения, что некоторые выдающиеся учёные считали атеросклеротические заболевания (такие как инфаркт сердца, головного мозга) неизбежными, являющимися следствием старения. Из этого вытекало, что лечение и предупреждение атеросклероза практически бесперспективно.

В России этой концепции придерживался выдающийся патологоанатом И.В. Давыдовский. Стенокардия, инфаркт миокарда в середине XX в. определённо связывались с атеросклерозом. Старое поколение ныне живущих наших врачей широко пользовались почти забытым термином «коронарная недостаточность»: «острая» – для инфаркта миокарда и приступа стенокардии или «хроническая» – для хронической ИБС. Крайне определённое понимание тесной связи стенокардии, инфаркта миокарда, кардиосклероза, инсульта, перемежающейся хромоты с атеросклерозом воплотилось в прекрасной классификации форм и стадий атеросклероза, предложенной А.Л. Мясниковым (1990, 1995). Он выделял доклинический (латентный) и клинически манифестированный периоды атеросклероза. Стенокардия, острый инфаркт миокарда, кардиосклероз (постинфарктный и диффузионный) соответственно отражали ишемическую, некротическую и склеротическую стадии атеросклероза венечных артерий. Подобные же стадии имел атеросклероз и других жизненно важных органов.

Упорные поиски А.Л. Мясникова и его школы методов лечения атеросклероза, так же как грандиозное исследование ВОЗ по применению клофибрата (первенца группы фибратов) и другие подобные работы, завершились безрезультатно. Более того, в группе клофибрата была выявлена тенденция к большей общей смертности по сравнению с контрольной, хотя холестерин крови при лечении

снижился (The committee of principal investigators, 1978). На этом безрадостном фоне всё чаще стали упоминать, что иногда патологи не находят серьёзного атеросклероза венечных артерий у больных, погибших от инфаркта миокарда, и, более того, у пожилых людей тяжёлый атеросклероз артерий жизненно важных органов не приводит к более или менее значимому поражению органов.

Атмосфера неудовлетворённости попытками лечения атеросклероза и парадоксальные находки патологоанатомов в конце концов привели к появлению новой концепции. Она подразумевала, что в сердце возникает ишемия, характер которой остается неясным, и что роль атеросклероза артерии, кровоснабжающей орган, при этом неопределённая, и что, возможно, существуют неизвестные пока причины, не связанные с атеросклерозом, но ведущие к ишемии миокарда метаболические, гормональные и электролитные нарушения, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и др. Иначе говоря, произошло отстранение ишемии органа от атеросклероза артерии этого органа. В поисках неведомой причины ишемии сердца и в связи с неудовлетворительностью концепцией атерогенной природы происхождения клинических синдромов ишемии сердца вместо термина «атеросклероз венечных артерий» стали пользоваться термином «ишемическая болезнь сердца». Диагноз «ишемическая болезнь сердца» на практике (по крайней мере, в нашей стране) привёл к тому, что в историях болезни и амбулаторных картах атеросклероз как диагноз уже не фигурировал и соответственно поиск действенных средств лечения атеросклероза в СССР практически прекратился. Применительно к ИБС, т. е. к коронарной недостаточности, обусловленной атеросклерозом, всё внимание было сосредоточено на лечении «антиангинальными» средствами. Теперь становится очевидным, что «антиангинальные» препараты, не действующие на атеросклероз, к снижению смертности привести не могут. Эти факты свидетельствуют о том, что история учения об атеросклерозе и значении холестерина в его развитии не была гладкой. Совсем относительно недавно в международном кардиологическом журнале Н. Davies (1990) подверг резкой, уничижительной критике холестериную теорию атеросклероза и выразил надежду, что конец XX в. ознаменуется не только отказом от холестериновой теории атеросклероза, пришедшей из России, но и большевистской теории коммунизма того же происхождения. Как ни странно, пророчество автора сбылось в отношении социальной утопии коммунизма, но атеросклеротическая теория Н.Н. Аничкова не только выстояла, но стала безоговорочно признанной во всём мире. Более того, она развилась в окончательную и стройную систему представлений об атерогенезе, центральным звеном которого является гиперхолестеринемия, провоцирующая эндотелиальную дисфункцию, воспаление стенки артерий и тромбогенез. Разнообразные свойства эндотелия, выявленные в последние 10 лет, оказались той самой «неведомой» причиной ишемии сердца, которую подозревала концепция ишемической болезни сердца. Но она – эта причина – оказалась не экстракардиальной и даже не экстракоронарной. Она оказалась интимнейшим образом связана с самой коронарной артерией! Теперь мы знаем, что есть только один путь патогенетического лечения атеросклероза – эффективное воздействие на атеросклероз через уменьшение в крови количества атерогенных липопротеидов и улучшение их качественного состояния (предотвращение в организме перекисного окисления липопротеидов, превращаю-

Таблица 1. Плейотропные эффекты статинов [Д.М. Аронов, 1994]			
Эффекты	Механизмы		Срок
	Липидный	Нелипидный	
I. Влияние на эндотелий: • сохранение (восстановление) барьерной функции • сосудоэксцентрирующий (усиление экспрессии NO-синтазы → увеличение выработки NO ⇒ вазодилатация) • стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек	- + +	+ + +	1 месяц и более 1–3 месяца и более 4–6 месяцев и более
Антиишемический	+	+	3 месяца
Антитромботический: • ↓ агрегации тромбоцитов • ↓ тромбогенности крови • ↑ фибринолиза	+ ? ? ?	+ + + +	1–3 месяца
II. Влияние на атерогенез • сохранение (восстановление) барьерной функции • подавление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, фибробластов • противовоспалительный эффект • укрепление покрышки атероматозной бляшки (снижение активности металлопротеаз) • повышение устойчивости к перекисному окислению липидов • стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек • предотвращение постпрандиальной гипер- и дислипидемии	- - ? + + + +	+ + + + + + ?	1 месяц 6 дней 200 дней менее 4 месяцев 2 года и более 4–6 месяцев 3 месяца
III. Другие кардиальные эффекты • антиаритмический • регресс ГЛЖ • гипотензивный эффект • предупреждение атеросклероза и кальциноза аортального кольца и клапанов • предотвращение недостаточности кровообращения • предотвращение инсультов головного мозга • усиление ангиогенеза	- - - - - ? -	+ + + + + + +	2–3 месяца и более 6 месяцев 2 месяца годы 5 лет 3–5 лет 1 год
IV. Влияние на другие органы и системы • улучшение прогноза у больных сахарным диабетом обоих типов, предупреждение новых случаев СД • снижение риска болезни Альцгеймера и сосудистых деменций • иммунодепрессивный • снижение риска остеопороза, переломов костей • снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней	+ ? - - +	+ + + + -	3–4 года от 6 месяцев до 3 лет 6 месяцев более 3 лет 6 месяцев

щего их в особо атерогенные и тромбогенные субстанции)].

Оказалось, что эндотелий – один из главных регуляторов тонического состояния артерий и что эндотелиальная дисфункция приводит к усилению сосудоуживающих, проатерогенных, протромбогенных реакций. Сейчас можно говорить о том, что сформировалось достаточно определённое представление об эндотелии как о важном паракринном органе, поражение которого чревато ранним и ускоренным развитием атеросклероза и связанных с ним заболеваний и осложнений. В то же время восстановление нарушенных функций эндотелия является гарантом стабилизации и даже регресса атеросклероза коронарных и других артерий. После открытия паракринной роли эндотелия

именно статины дали мощный толчок к широкому изучению его роли в возникновении и прогрессировании атеросклероза и развитии его осложнений. Именно статины впервые в клинических условиях дали блестящие результаты по восстановлению нарушенных функций эндотелия, приводящих к стабилизации атеросклеротического процесса, улучшению клинического течения ИБС и других атеросклеротических заболеваний.

Если кратко обобщить роль статинов в медицине, кроме самого главного их эффекта – возможности управления течением атеросклероза, широкого и успешного их применения в первичной и вторичной профилактике, – следует оценить их весомую роль в развитии учения об атеросклерозе. Поскольку успешное снижение уровня атероген-

Информация о препарате	АКТАЛИПИД (Actavis Group hf., Исландия) Симвастатин (Simvastatin) 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.

ной гиперхолестеринемии с помощью статинов приводило к достоверному снижению смертности (причём была выявлена прямая связь между степенью снижения уровня ХС ЛНП и степенью снижения смертности), была полностью реабилитирована холестеринотворная теория атеросклероза и крайне быстро и очень успешно раскрыт богатый спектр эффектов эндотелия, возникающих под воздействием статинов.

В отсутствии статинов могло бы случиться так, что открытие функциональной роли эндотелия осталось бы малозамеченным для широкой врачебной общественности и вылилось бы в основном в признание виагры, стимулирующей выработку NO в кавернозных телах полового органа. Но это произошло на волне широко распространявшихся разносторонних исследований статинов, показывавших клинические эффекты недостающего звена, т. е. дисфункции эндотелия.

Стало ясно, что статины кроме основного гиполипидемического свойства имеют дополнительные – свойство прямого влияния на эндотелий, который при ИБС быстро (в течение 4–8 недель) существенно восстанавливается, приводя к уменьшению ишемии, уменьшению концентрации сосудосуживающих, проатерогенных и провоспалительных факторов (табл. 1).

Именно исследования со статинами дали наиболее ценную и полную информацию о том, что происходит с функцией эндотелия при наличии функциональных расстройств, при атеросклерозе, при его прогрессировании, при возникновении нестабильной атероматозной бляшки. Кроме того, оказалось, что именно статины являются лучшими средствами для поддержания нормальной функции эндотелия при наличии функциональных расстройств и начавшегося атеросклероза и, более того, наилучшим средством для восстановления функционального состояния эндотелия. Число исследований по изучению функции эндотелия при применении статинов превосходит подобное число с применением любого другого препарата.

А теперь – непосредственно о статинах в нашей кардиологической практике.

Первым, наиболее ярким исследованием по лечению атеросклероза, вдохновившим врачебный мир и оставившим глубокий след в истории кардиологии, было Скандинавское исследование 4S (1994). Опубликование результатов этого epochального исследования имеет непреходящее значение – впервые в истории человечества было однозначно доказано, что атеросклероз побежден, что есть возможность спасти тысячи и тысячи жизней, используя статины.

После этого исследования вскоре появилось множество подобных же крупных исследований с другими статинами, полностью подтвердивших результаты Скандинавского исследования 4S с симвастатином (табл. 2). Целью исследования 4S явилось снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у больных, перенёсших инфаркт миокарда и/или страдающих стенокардией напряжения с высоким уровнем гиперхолестеринемии (5,5–8,0 ммоль/л или 215–310 мг/дл).

Исследование проводилось в 24 клинических центрах Скандинавии. Больных приглашали в клинику и информировали об исследовании. При отсутствии критериев исключения и согласия больного определяли уровень холестерина и триглицеридов крови натощак. При холестерине более 5,5 ммоль/л больному предлагали принять участие в испытании и давали рекомендации относительно диеты. Через 8 недель сыворотку больного отсылали в центральную лабораторию для анализа липидного профиля и начинали



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

Таблица 2. Сводные данные по результатам наиболее крупных исследований по первичной и вторичной профилактике КБС с помощью статинов		
Число больных	Название исследования, статин, длительность лечения	Снижение риска
I. Первичная профилактика		
6495	WOSCOPS, правастатин, 5 лет	Общая смертность – 22 % Коронарная смерть – 33 % Коронарные инциденты (все случаи) – 34 %
6605	AFCAPS/TexCAPS, ловастатин, 5,2 года	Первый «крупный» коронарный инцидент – 37 % Фатальный и нефатальный ИМ – 40 % Потребность в реваскуляризации – 33 %
II. Вторичная профилактика		
4444	Скандинавское исследование 4S, симвастатин, 5,4 года	Общая смертность – 30 % Коронарная смерть – 42 % «Крупные» коронарные инциденты – 34 %
4159	CARE, правастатин, 5 лет	Фатальная КБС или нефатальный ИМ – 24 % Все случаи ИМ – 25 % Потребность в реваскуляризации – 27 %
9014	LIPID, правастатин, 5 лет	Коронарная смерть – 24 % Общая смертность – 23 % Фатальный и нефатальный ИМ – 29 % Потребность в АКШ – 24 %
1054	FLARE, флувастатин, 6 месяцев	Все случаи смерти и нефатальный ИМ – 34 %
20536	Heart Protection Study, симвастатин, 6 лет	Общая смертность – 12 % Все сердечно-сосудистые инциденты – 24 % Инсульт – 27 %
3086	MIRACL, аторвастатин, 4 месяца	Смерть, нефатальный ИМ и другие кардиальные инциденты – 16 % Фатальный и нефатальный инсульт – 50 % Прогрессирующая стенокардия с госпитализацией – 26 %
1600	GRECE, аторвастатин, 3 года	Общая смертность – 43 % Нефатальный инсульт – 47 % Нефатальный ИМ – 57 %

двухнедельный плацебо-период. Если уровень холестерина в сыворотке составлял 5,5–8,0 ммоль/л, уровень триглицеридов – менее 2,5 ммоль/л, а больной по-прежнему был согласен участвовать в испытании, получали информированное согласие больного на участие в исследовании и назначали симвастатин в дозе 20 мг или плацебо перед вечерним приёмом пищи.

Доза симвастатина титровалась в течение первых 6 месяцев с учётом сывороточного уровня холестерина через 6 и 18 недель. Из 7027 больных, отобранных для диеты, отвечали критериям включения в исследование и были рандомизированы в период с 19 мая 1988 г. по 16 августа 1989 г. 4444 больных. Основными причинами исключения были уровень холестерина вне заранее определённых рамок 5,5–8,0 ммоль/л (n = 1300), повышение уровня триглицеридов более 2,5 ммоль/л (n = 864) и нежелание участвовать (n = 396).

Длительность наблюдения составила в среднем 5,4 года (у выживших больных она варьировала от 4,9 до 6,3 года). Во всех случаях в конце исследования выясняли, выжил ли больной или умер. Обе группы больных были сопоставимы по исходным характеристикам; 228 (13 %) из 2223 больных контрольной группы и 231 (10 %) из 2221 больного основной группы прекратили приём плацебо или симвастатина. Нежелательные явления послужили причиной для отмены плацебо у 129 больных, симвастатина – у 126.

В течение исследования в основной группе уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов снизились на 25, 35 и 10 % соответственно по сравнению с исходными показателями, а уровень холестерина ЛПВП увеличился на 8 %. В контрольной группе перечисленные показатели достоверно не менялись.

За период наблюдения всего умерло 256 больных (12 %) в контрольной группе и 182 (8 %) – в основной. Относительный риск смерти от всех причин при лечении симвастатином составил 0,70 (p = 0,0003), т. е. произошло снижение риска общей смертности на 30 %. Предполагаемая 6-лет-

няя выживаемость (70 месяцев), рассчитанная по методу Каплана–Мейера, равнялась 87,7 % и 91,3 % в контрольной и основной группах соответственно. От КБС в контрольной группе погибли 189 человек (74 % от общего числа смертей), в основной – 111 (61 %). Относительный риск смерти от КБС при приёме симвастатина составил 0,58, т. е. произошло снижение риска коронарной смерти на 42 %. Смертность от не сердечных причин достоверно не отличалась в обеих группах.

Конечными точками второго плана были основные осложнения КБС: смерть, нефатальный определённый или возможный ИМ, остановка сердца с последующей успешной реанимацией. По крайней мере, одно или более из этих осложнений наблюдали у 622 (28 %) и 431 (19 %) больных в контрольной и основной группах соответственно. Снижение риска развития основных осложнений при лечении симвастатином составило 0,66 (p < 0,00001). Относительный риск развития нефатального определённого или возможного острого инфаркта миокарда составил 0,63 (т. е. снижение риска на 37 %). Относительный риск развития любых осложнений КБС при лечении симвастатином составил 0,73 (p < 0,00001). Симвастатин снижал также частоту потребности в аортокоронарном шунтировании или ангиопластике коронарных артерий. Относительный риск при его применении составил 0,63 (p < 0,00001).

После завершения исследования была также проанализирована частота развития фатальных и нефатальных cerebrovasкулярных осложнений: в контрольной группе они наблюдались у 98 больных, в основной – у 70 (снижение риска на 30 %).

Авторы специально проанализировали результаты лечения у женщин и лиц старше 60 лет. Не было выявлено существенных различий между больными обоих полов и между больными старше и моложе 60 лет.

Исследование 4S продемонстрировало также благоприятное влияние симвастатина на риск фатальных и нефатальных cerebrovasкулярных нарушений. При специальном анализе эффектив-

ности лечения КБС у лиц, страдающих сопутствующим сахарным диабетом, выявлено, что лечение симvastатином сокращает у них риск коронарной смерти и/или инфаркта миокарда на 55 % ($p < 0,002$). Продолжение дальнейшего анализа результатов (Pedersen T., 1998) показало, что достигнутый клинический эффект был тесно связан в основном со снижением уровня апо В-содержащих липидов. Снижение уровня ХС ЛПНП на 1 % в группе больных, получавших 20–40 мг/день симvastатина, было сопряжено со снижением смертности на 1,7 % ($p < 0,00001$).

Благоприятный эффект симvastатина на КБС начинает проявляться к двум годам после начала лечения и постоянно повышается при его продолжении, что соответствует результатам нескольких ангиографических исследований, продемонстрировавших влияние гиполипидемических средств на течение коронарного атеросклероза в пределах двух лет эффективной терапии.

Известно, что прогрессирование атеросклеротических поражений коронарных артерий при повторных исследованиях является сильным предиктором клинически неблагоприятного течения КБС и развития осложнений. В исследовании МААS (1994) с помощью количественного анализа ангиограмм было продемонстрировано замедление прогрессирования атеросклеротических поражений коронарных артерий через 2 и 4 года после начала лечения симvastатином у больных, сопоставимых по исходным характеристикам с большими, включенными в исследование 4S. Новые поражения и полные окклюзии значительно реже развивались у больных, получавших симvastатин.

Коронарные поражения могут стабилизироваться, если их липидное ядро растворяется или, по крайней мере, не увеличивается в размерах; при этом снижается риск разрыва бляшки с последующим интрамуральным кровоизлиянием и интраваскулярным тромбозом, которые могут привести к развитию осложнений. Стабилизация коронарных поражений является основной причиной увеличения выживаемости больных при эффективном лечении КБС.

В исследовании МААS с ангиографическим контролем венечных артерий при четырёхлетнем лечении больных симvastатином обнаружено значимое торможение прогрессирования атеросклероза и более частое обратное развитие коронарного атеросклероза у лиц, принимавших симvastатин (МААS Investigators, 1994).

Установлено антиишемическое действие симvastатина при его применении у больных КБС уже через три месяца лечения (de Divitiis et al, 1996). Более того, через один месяц от начала лечения препаратом можно обнаружить признаки улучшения функции эндотелия по результатам исследования кровотока в сосудах предплечья в ответ на введение ацетилхолина (O'Driscoll et al, 1997). Симvastатин у больных гиперхолестеринемией уже через месяц уменьшает экспрессию антигена к тканевому фактору моноцитов и снижает активность тканевого фактора моноцитов, что может играть роль в предотвращении атерогенеза с улучшением клинического течения КБС.

Симvastатин обладает сложным влиянием на пролиферацию гладкомышечных клеток стенки артерии. Известно, что гиперхолестеринемия усиливает деление и рост гладкомышечных клеток. В опытах на крысах установлено, что в культуре гладкомышечных клеток симvastатин подавляет их воспроизводство, что напрямую связано с ингибированием внутриклеточного синтеза холестерина; добавление к культуре клеток мевалоната (важной промежуточной субстанции на пути син-

теза холестерина) восстанавливает прежнюю пролиферативную активность (Corsini H. et al, 1991).

На фоне этих данных парадоксальным выглядит способность симvastатина восстанавливать митогенную активность крови. Выяснилось, что при гиперлипидемии митогенная активность крови больных снижена. Добавление плазмы крови больных, леченных симvastатином, к культуре клеток восстанавливало нормальную митогенную активность (Molgaard J. et al, 1990). Как уже указывалось, по гипохолестеринемическому эффекту симvastатин уступает лишь аторвастатину и превосходит все остальные статины.

Симvastатин достоверно снижает насыщение желчи холестерином. Считается, что это свойство может быть использовано для растворения холестериновых камней желчного пузыря при сочетании симvastатина и урсодезоксихолевой кислоты (Bateson M.C. et al, 1990).

Крупным достижением в исследовании терапевтических свойств симvastатина явилось завершение исследования The Heart Protection Study, организованного и выполненного Оксфордским университетом (Англия). С июля 1994 по май 1997 г. 15 454 мужчин и 5082 женщины в возрасте старше 65 лет были включены в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами для изучения эффективности симvastатина (40 мг/день) и витаминных антиоксидантов у больных с диагнозами перенесенного инфаркта миокарда (41 %), ИБС без инфаркта миокарда (24 %), атеросклероза мозговых (16 %), периферических артерий (33 %), сахарного диабета обоих типов (29 %), леченной гипертензии (41 %). Треть больных была пожилого возраста.

Наблюдение за больными длилось 6 лет. Оказалось, что шестилетнее лечение симvastатином 40 мг в день больных с рядом серьезных хронических заболеваний, перечисленных выше, и пожилых людей с низким, нормальным, умеренно повышенным уровнем общего холестерина и ХС ЛПНП привело к снижению сердечно-сосудистой смертности на 17 % ($2p < 0,0002$), снижению риска общей смертности на 12 % ($2p < 0,001$). Было установлено также снижение риска нефатальных сосудистых осложнений на 24 % ($2p < 0,00001$), в т. ч. уменьшение риска всех инсультов на 27 % ($2p < 0,00002$). В отличие от других исследований со статинами расхождение кривых выживаемости без сосудистых осложнений между группами симvastатина и плацебо стало отмечаться ещё до истечения первого года наблюдения. Это более грандиозное, чем 4S исследование, подтвердило полную безопасность симvastатина (включая онкологическую). Значимые биохимические отклонения (увеличение уровня АЛТ более 3 раз, КФК – более 10 раз) наблюдались у 0,8 и 0,6 % и у 0,09 и 0,05 % соответственно в группах симvastатина и плацебо ($p > 0,05$).

Проводившееся параллельно изучение эффективности сочетания витаминов (600 мг витамина Е, 250 мг витамина С, 20 мг бета-каротина) показало, что их эффект равен эффекту плацебо (MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group, 1999; Armitage J., Collins J., 2002).

Таким образом, ещё раз была продемонстрирована эффективность и безопасность препарата при длительном лечении больных с высоким риском.

В последние годы появляются новые статины с большим гиполипидемическим эффектом (розувастатин, питавастатин). Тем не менее исследования с симvastатином, включающие в общей сложности более 30 тыс. больных, прослеженных более 5 лет, остаются той базой, на фоне которой продолжается дальнейшее триумфальное шествие статинов.