

ВОЗДЕЙСТВИЯ НА УРОВНИ ЛИПИДОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ ДАННЫЕ

Н.А. Грацианский

Центр атеросклероза и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-химической медицины, г. Москва

К настоящему времени в целом нет сомнений в необходимости воздействия на уровни липидов во вторичной профилактике у больных коронарной болезнью и у людей, имеющих ее эквиваленты. Определены целевые уровни холестерина (ХС)О липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Признано, что предпочтительными средствами достижения этих уровней являются статины [1].

Однако продолжают уточняться некоторые конкретные детали (часто чрезвычайно важные), имеющие отношение к эффективности воздействий на липиды у некоторых категорий пациентов (в частности у больных старших возрастных групп, у больных с явной сердечной недостаточностью, у пациентов, уже имеющих довольно низкие уровни ХСЛНП, и т.д.). В 2008 году были опубликованы результаты исследований, представивших важную информацию для суждения о целесообразности активной гиполипидемической терапии этих категорий больных.

Положение об эквивалентах коронарной болезни сердца (КБС), к которым отнесен сахарный диабет, было выдвинуто еще в III докладе «Лечение взрослых» (ДЛВ) Национальной образовательной программы по холестерину (НОПХ) США [2]. Соответственно целевые для КБС уровни ХСЛНП были распространены и на диабет. Эти уровни были признаны и профессиональными организациями специалистов по диабету, в частности Американской Диабетической Ассоциацией. Однако для окончательного убеждения врачей в необходимости добавления еще одной группы средств к лечению больных, основным у которых на протяжении длительного времени считалось достижение удовлетво-

рительного контроля гликемии (сравнительно недавно стал считаться еще и контроль артериального давления), были желательны очень убедительные данные. К настоящему времени такие данные уже получены.

Что касается первичной профилактики, то здесь положение несколько иное. Более или менее определено отношение к людям с явной гиперхолестеринемией, в особенности имеющим и другие факторы риска и, таким образом, высокий общий риск возникновения атеросклеротического заболевания сосудов и их осложнений. Стратегия профилактических мер у этих людей подчиняется положениям III ДЛВ НОПХ и при высоких уровнях ХСЛНП подразумевает применение гиполипидемических средств, в частности статинов [2]. Однако до недавнего времени было мало сведений о стойкости снижения риска, достигнутого у них применением медикаментов в течение нескольких лет контролируемого испытания.

Сравнительно давно на основании анализа данных AFCAPS выдвинута гипотеза о целесообразности использования маркера воспаления С-реактивного белка (СРБ) в первичной профилактике в качестве ориентира для решения о включения статина в комплекс мер по первичной профилактике [3]. В конце 2008 года опубликованы результаты испытания JUPITER, в котором оценивалась правильность этой гипотезы [4].

Среди отличных от статинов гипохолестеринемических вмешательств на протяжении последнего года активно обсуждались давно ожидавшееся результаты изучения первого представителя класса ингибиторов всасывания холес-

терина в кишечнике эзетимиба в испытании с суррогатной конечной точкой ENHANCE [5].

Продолжают изучаться и комбинированные воздействия на разные липопротеины. Наиболее целесообразным представляется одновременное снижение ХСЛНП и повышение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [6]. В отношении последнего особенно перспективными в последнее время считались ингибиторы протеина, переносящего эфиры холестерина (ППЭХ) [7]. Несмотря на неблагоприятные результаты клинического изучения первого препарата этой группы торцетрапиба, исследования других ингибиторов ППЭХ не прекращены.

Статины во вторичной профилактике у больных старшего возраста (≥ 65 лет) с коронарной болезнью сердца

Преклонный возраст больных до сих пор смущает врачей, принимающих решение о целесообразности длительной терапии статинами. Во многом это объясняется сомнениями в возможности статина повлиять на риск смерти этих больных.

Ответ на вопрос о влиянии статинов на смертность пожилых пациентов от всех причин (а также на смертность от сердечнососудистых заболеваний, возникновение инфарктов миокарда и инсультов) был дан в мета-анализе данных испытаний эффективности статинов, в которые включались такие пациенты [8]. Основанием для включения в мета-анализ было включение лиц с документированной КБС 65 лет или старше, и не менее 6 месяцев наблюдения. Всего таких испытаний было 9, в них было 19569 участников в возрасте 65-82 года.

Смертность от всех причин была 15,6% на статине и 18,7% на плацебо, это означало относительное снижение риска смерти на 22% примерно за 5 лет (относительный риск 0,78; 95% ДИ 0,65 до 0,89) (рис. 1). Кроме того, у рандомизированных к статину были меньшими смертность от КБС (на 30%), частота нефатальных инфарктов миокарда (на 26%), инсультов (на 25%) (рис. 2) и потребность в процедурах реваскуляризации миокарда (на 30%). Расчетное число больных 65 лет и старше, которых необ-



Рис. 1. Статины во вторичной профилактике у больных старшего возраста.

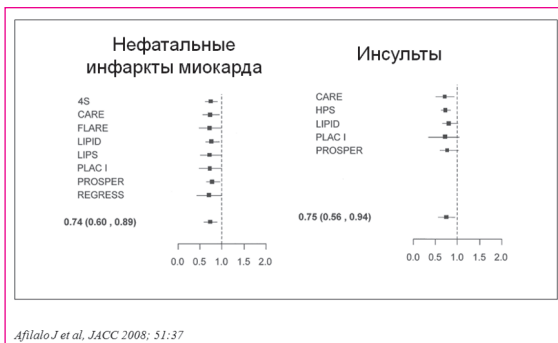


Рис. 2. Статины во вторичной профилактике у больных старшего возраста.

ходимо пролечить (очевидно, в течение 5 лет), чтобы спасти 1 жизнь — 28.

Основное заключение, которое позволил сделать этот мета-анализ: статины уменьшают смертность от всех причин у пожилых (65 лет и старше) больных КБС и выраженность этого эффекта существенно больше, чем это предполагалось на основании выполненных ранее оценок [8].

Применение статинов у пациентов с очень низкими уровнями ХСЛНП

Современные целевые уровни ХСЛНП для больных КБС и ее эквивалентов достаточно низки. С помощью статина в высокой дозе (80 мг/сут аторвастатина) они достигались и довольно длительно поддерживались у многих больных в нескольких крупных рандомизированных испытаниях. Это, согласно результатам испытаний,

оказалось не связанным с ощутимым увеличением риска мышечных и печеночных осложнений. Однако условия рандомизированных испытаний часто отличаются от повседневной клинической практики, поэтому желательны получение данных из крупных регистров, наблюдационных исследований, критерии включения в которые позволяют охватывать широкий контингент более «реальных» пациентов. С другой стороны, многие практические врачи уже разделяют точку зрения о целесообразности воздействий на липиды (в частности применения статинов) при КБС и ее эквивалентах независимо от исходного уровня ХСЛНП. Так как КБС и ее эквиваленты развиваются (или сохраняются несмотря на проводимое лечение) и у людей с низким содержанием липидов в крови, накапливаются сведения об использовании статинов при очень низком уровне ХСЛНП. Анализ этих сведений дает возможность оценить эффективность и безопасность использования статинов у больных с очень низкими уровнями ХСЛНП.

Специальное исследование, целью которого было изучение результатов лечения статинами пациентов с уровнями ХСЛНП ниже 60 мг/дл (1,55 ммоль/л) предприняли *Leeper N.J. и соавт.* [9]. Эти авторы проанализировали данные от 6107 последовательных больных с уровнями ХСЛНП менее 60 мг/дл (1,55 ммоль/л) в медицинском центре третичной помощи и в связанных с ним коммунальных клиниках. Терапия статинами была определена как рецепт, выписанный в течение 150 дней после того, как было получено низкое значение ХС ЛНП. Оценка ассоциации применения статинов с выживаемостью выполнялась с поправкой на предназначенность (propensity) к лечению статинами*.

* В наблюдационных исследованиях сравниваются результаты наблюдения групп людей, подвергаемых или не подвергаемых какому либо вмешательству, однако это вмешательство применяется или не применяется не случайным образом, а в зависимости от каких-то известных или неизвестных обстоятельств. В таких исследованиях некоторые участники заведомо имеют большую вероятность подвергнуться изучаемому вмешательству (например, получить изучаемое лекарство). Некоторые из известных характеристик этих людей могут предсказать, какому именно лечению они подвергнутся. Например, в современных условиях мужчина 50

Всего по крайней мере один рецепт на любое лекарство в течение 150 дней наблюдационного периода после регистрации низкого значения ЛНП получили 4295 пациентов (70%). Их средний возраст был 65 лет, у 43% предшествовало заболевание сердца, у 47% был сахарный диабет. Статины были назначены 2564 больным (60%) после того, как была зарегистрирована низкая величина ХСЛНП. На протяжении среднего наблюдения в течение $2,0 \pm 1,4$ лет было 510 случаев смерти. С учетом предназначенности (propen-

лет с явной стенокардией и стенозами на коронарной ангиограмме с очень большой вероятностью будет подвергнут чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с имплантацией стента. Предназначенность этого больного (propensity) к ЧКВ, ее предпрещенность очень велика. Велика предпрещенность использования статина у мужчины 50-60 лет с явной коронарной болезнью сердца и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП). В первом случае предпрещенность обуславливают значения набора следующих факторов: пола, возраста, наличия стенокардии и стенозов в коронарных артериях, во втором — пола, возраста, наличия коронарной болезни сердца и уровня ХСЛНП. При других значениях (например, в первом случае у женщины с неясным болевым синдромом, заставившим подозревать КБС, и с гемодинамически незначимым стенозом коронарной артерии) вероятность применения вмешательства (ЧКВ), propensity к нему, его предпрещенность очень мала. На основании этих факторов (обычно их учитывается гораздо больше, например, на предпрещенности ЧКВ влияют наличие сопутствующих заболеваний, локализация и распространенность изменений коронарных сосудов и др.) может быть с помощью сложных методов оценена вероятность принятия решения выполнить ЧКВ или воздержаться от него, т.е. вычислена оценка степени предпрещенности ЧКВ — предназначенности к этой процедуре — propensity score. Причем эта оценка может оказаться, например, одинаково низкой у молодой женщины с сомнительной КБС и без сопутствующих изменений печени и у мужчины 65 лет с тяжелой сердечной недостаточностью, ортопноэ, большой печенью и желтухой.

Естественно, сравнивать результаты лечения целесообразно у больных с одинаковой предназначенностью к процедуре. Т.е. сравнивать, например, эффективность статина в группе мужчин с КБС и гиперхолестеринемией с такими же мужчинами, а не с редкими женщинами с сомнительной КБС, у некоторых из которых врачи по каким-то соображениям все же применяют гиполлипидемическое средство.

В наблюдационных исследованиях этим целям служит расчет степени предпрещенности применения лечения (propensity score) и учет его при сравнении групп пациентов, у которых применялось или не применялось изучаемое вмешательство. (По *Joffe M.M., Rosenbaum P.R. Propensity Scores.* Am J Epidemiol 1999; 150: 327-333).

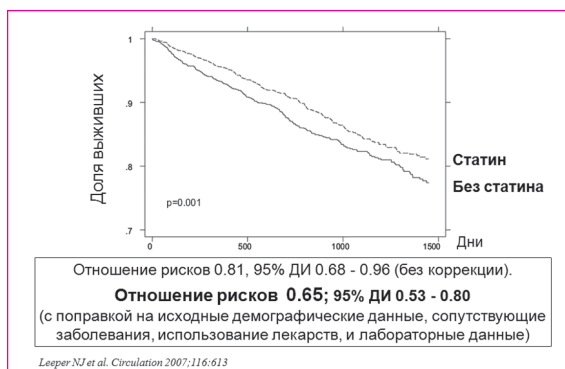


Рис. 2. Статины у пациентов с очень низким ХСЛНП. Кривые выживания Каплан-Мейер.

ситу) к получению статина, терапия статинами ассоциировалась с улучшенным выживанием (отношение рисков [ОР] 0.65; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,53 до 0,80) (рис. 3). Такая более низкая смертность отмечена также в подгруппах больных, уже получавших статины в исходном состоянии (ОР, 0,58; 95% ДИ, 0,38 до 0,88), у тех, у кого уровни ЛНП были экстремально низкими (<40 мг/дл [1,03 ммоль/л], n=623; ОР 0,51; 95% ДИ 0,33 до 0,79) (рис. 4), и у тех, у кого не было предшествовавшей ишемической болезни сердца (n=2438; ОР 0,58; 95% ДИ 0,42 до 0,80). Использование статинов не ассоциировалось с увеличением злокачественных опухолей, повышением трансаминаз, или рабдомиолизом.

Таким образом, согласно результатам этого исследования терапия статинами при очень низком исходном уровне ХСЛНП (<1,55 ммоль/л) представляется безопасной и ассоциируется с улучшенным выживанием [9].

Статины и сердечная недостаточность

Основания для применения статинов у больных сердечной недостаточностью существовали давно. Кроме теоретических предпосылок (разные плеiotропные эффекты, включая системное действие на эндотелий) имелись и данные наблюдательных исследований, указывавшие на лучшие исходы у больных, получавших статины. Однако структура этих исследований не исключала возможности отбора врачами для терапии

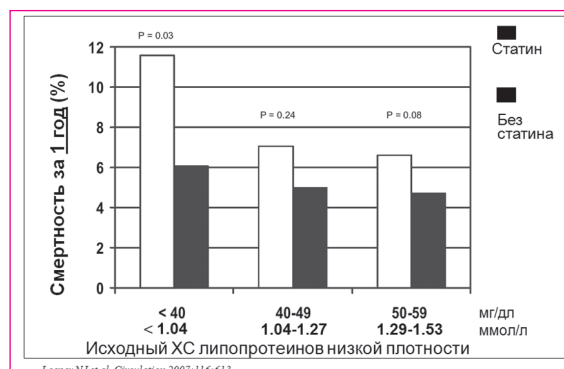


Рис. 4. Статины у пациентов с очень низким ХСЛНП. Смертность и исходная величина ХСЛНП.

статинами более легких больных (тех, у кого они считали целесообразным длительное профилактическое вмешательство). В крупные же рандомизированные испытания статинов пациенты с сердечной недостаточностью, как правило, не включались. В этих испытаниях положительное действие статинов у больных коронарной болезнью сердца выражалось в предупреждении острых коронарных событий, которые при хронической сердечной недостаточности относительно редки. Кроме того, неоднократно обнаруживалась отрицательная связь между уровнями холестерина крови и неблагоприятными исходами при сердечной недостаточности. Высказано предположение, что эта связь обусловлена тем, что липопротеины, содержание которых в крови отражает уровень холестерина, удаляют эндотоксины (бактериальные липополисахариды), поступающие в кровоток через стенку кишечника. При сердечной недостаточности эта стенка отекает и проницаемость ее для эндотоксинов может быть повышенной, а статины уменьшают содержание липопротеинов, способных связывать липополисахариды и препятствовать вызываемому ими выделению провоспалительных цитокинов [10].

Таким образом, окончательное заключение о целесообразности использования статинов для лечения сердечной недостаточности не могло быть сделано без специально спланированных рандомизированных испытаний. К настоящему времени закончены 2 таких испы-

тания (CORONA и GISSI-HF). В обоих использовался розувастатин и оба дали отрицательный результат.

CORONA

В испытании CORONA — розувастатин у больных более старшего возраста с систолической сердечной недостаточностью (Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure) [11] — эффективность и безопасность применения розувастатина в дозе 10 мг/сут оценивались у 5011 пожилых (в возрасте 60 лет и старше) больных ишемической болезнью сердца с признаками сердечной недостаточности II-IV класса по Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) и фракцией выброса не выше 40% (не выше 35% при II классе NYHA) [11].

Эти больные были случайным образом распределены к получению 10 мг/сут розувастатина или плацебо. Первичным составным исходом были смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт. Вторичные исходы включали смерть от любой причины, любое коронарное событие, смерть от сердечнососудистых причин, и число госпитализаций.

Длительное применение розувастатина сопровождалось выраженными стабильными изменениями уровней ХСЛНП и СРБ, которые стали на 45% (!) и 37,1% ниже соответствующих уровней в группе плацебо (оба $p < 0,001$) (рис. 5).

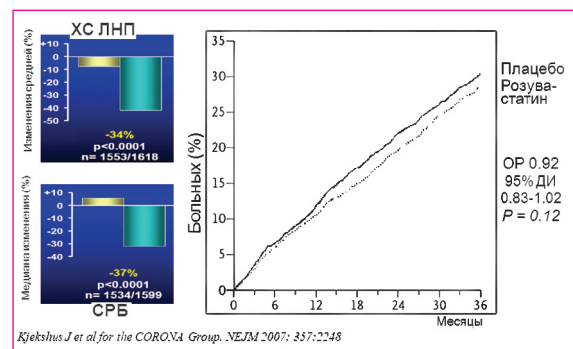


Рис. 5. CORONA. Изменение ХСЛНП, С-реактивного белка и первичный исход: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт.

Во время наблюдения в течение 32,8 месяцев (медиана) первичный исход имел место у 692 больных в группе розувастатина и 732 больных в группе плацебо (отношение рисков 0,92, 95% ДИ от 0,83 до 1,02, $p=0,12$) (рис. 5). Умерли соответственно 728 и 759 больных (отношение рисков 0,95, 95%ДИ 0,86 до 1,05, $p=0,31$). Не было достоверных различий между двумя группами по общему числу коронарных событий и числу случаев смерти от сердечно-сосудистых причин. Таким образом, не отмечено каких-либо достоверных отличий группы вмешательства от группы плацебо ни по частоте принятого в испытании первичного исхода, ни по частоте возникновения его компонентов.

Однако согласно заранее запланированному вторичному анализу в группе розувастатина оказалось меньше госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (2193), чем в группе плацебо (2564) ($p < 0,001$). Другим положительным результатом испытания было то, что в группе розувастатина не было избыточных эпизодов ни мышечных (имеющих отношение к мышцам), ни других нежелательных эффектов.

Таким образом, впервые в крупном рандомизированном испытании обусловленное статистическое существенное снижение ХСЛНП и даже СРБ у больных ишемической болезнью сердца не сопровождалось практически никаким положительным клиническим эффектом. Так как подобных испытаний других статинов не проводилось, невозможно дать определенный ответ на вопрос о том, бесполезно ли вообще снижение ХСЛНП у больных, соответствующих критериям включения в CORONA, или бесполезно его снижение именно розувастатином. Последнюю точку зрения выразил в частности автор комментария к публикации результатов CORONA Masoudi F.A., «... возможно, что даже хотя розувастатин и снизил уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и С-реактивного белка высокой чувствительности, на это лекарство не распространяются достоинства других статинов в отношении важных для здоровья исходов» [12].

Основное положительное в CORONA — то, что у довольно тяжелых больных (у большинства

отмечены признаки нарушения функции почек) длительное применение розувастатина в дозе 10 мг, вызвавшее значительное изменение уровней липидов, не сопровождалось увеличением нежелательных побочных явлений. В низкой дозе розувастатин оказался безопасным, правда у тех больных, кому он, очевидно, не был нужен.

GISSI-HF

В это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 4574 пациента (средний возраст — 68 ± 11 лет) с хронической сердечной недостаточностью II-IV класса по классификации NYHA, независимо от ее причины и фракции выброса (GISSI-HF investigators. 2008) [13]. Сравнивались эффекты розувастатина 10 мг в сут ($n=2285$) и плацебо ($n=2289$). Медиана длительности наблюдения пациентов составила 3,9 лет. Первичными конечными точками были: (1) время до смерти и (2) время до смерти или время до госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин.

В группе розувастатина уровень ХСЛНП снизился с 3,16 до 2,15 (-32%) и 2,31 (-27%) ммоль/л соответственно через 1 и 2 года. В группе плацебо уровень ХСЛНП во время испытания практически не изменялся. В подгруппе из 626 пациентов был определен С-реактивный белок. Медиана снижения его уровня за 3 месяца в группе розувастатина была 0,45, в группе плацебо — 0,10 мг/л ($p=0,0195$).

Анализ данных «по намерению лечить» (intention-to-treat) дал следующие результаты: от всех причин умерли 657 (28,8%) пациентов в группе розувастатина и 644 (28%) — в группе плацебо (скорректированное отношение рисков равно 1,00; 95,5%ДИ [0,898-1,122]; $p=0,943$) (рис. 6). Не было различий и по другой первичной конечной точке: умерли или были госпитализированы в связи с сердечно-сосудистыми причинами 1305 (57%) пациентов в группе розувастатина и 1283 (56%) — в группе плацебо (скорректированное отношение рисков — ОР = 1,01, 99%ДИ 0,908-1,112, $p=0,903$) (рис. 7).

Так же, как и в CORONA, в GISSI-HF не выявлено преимуществ розувастатина ни в одной из

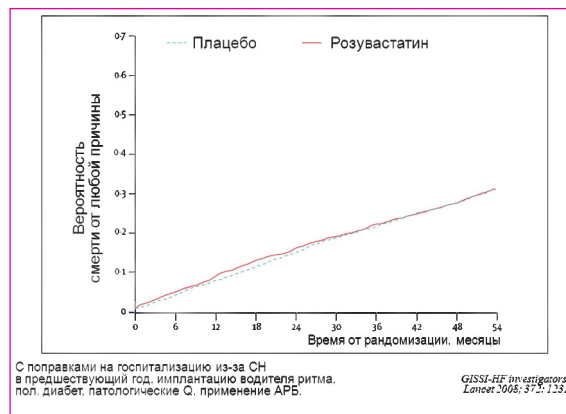


Рис. 6. GISSI-HF. Время до смерти от любой причины.

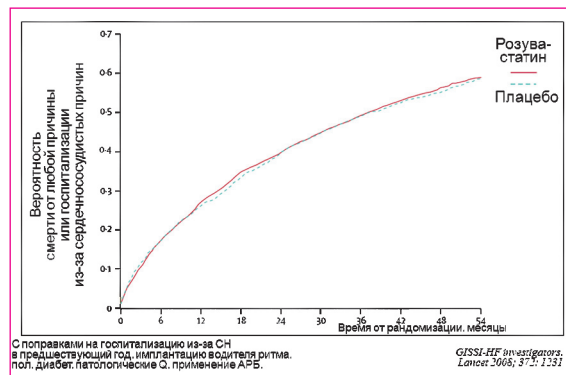


Рис. 7. GISSI-HF. Кривые Каплан-Мейер для времени до смерти от любой причины или госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин.

подгрупп, анализ которых планировался заранее (табл. 1).

Как в группе розувастатина, так и в группе плацебо наиболее частыми нежелательными эффектами были желудочно-кишечные расстройства — соответственно 34 (1%) и 44 (2%).

Таким образом, розувастатин в дозе 10 мг/сут в GISSI-HF, так же как в CORONA, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (в отличие от CORONA — любой этиологии), существенно снизив ХСЛНП и СРБ, не повлиял на клинические исходы. Так же, как и в CORONA, в этой дозе препарат оказался безопасным.

Авторы публикации результатов GISSI-HF сделали следующее заключение (GISSI-HF investigators. 2008 г.). «Результаты испытания

Таблица 1

GISSI-HF-статины: результаты в заранее выделенных подгруппах [13]

Показатели	Розувастатин Событий/больных (%)	Плацебо Событий/больных (%)	ОР (95%ДИ)
Возраст <70 лет (медиана)	606/1178 (51,4%)	575/1176 (48,9%)	1,08 (0,96-1,21)
Возраст ≥70 лет (медиана)	699/1107 (63,1%)	708/1113 (63,6%)	0,97 (0,88-1,08)
ФВЛЖ ≤40%	1166/2049 (56,9%)	1151/2064 (55,8%)	1,02 (0,94-1,11)
ФВЛЖ >40%	139/236 (58,9%)	132/225 (58,7%)	1,05 (0,83-1,33)
Ишемическая причина	588/909 (64,7%)	579/919 (63,0%)	1,03 (0,92-1,16)
Неишемическая причина	717/1376 (52,1%)	704/1370 (51,4%)	1,02 (0,92-1,13)
NYHA II	714/1398 (51,1%)	747/1462 (51,1%)	1,00 (0,90-1,10)
NYHA III или IV	591/887 (66,6%)	536/827 (64,8%)	1,02 (0,91-1,15)
Диабет	397/625 (63,5%)	364/571 (63,8%)	1,00 (0,87-1,16)
Без диабета	908/1660 (54,7%)	919/1718 (53,5%)	1,02 (0,93-1,12)
Общий ХС ≤4,97 ммоль/л†	685/1135 (60,4%)	676/1153 (58,6%)	1,06 (0,95-1,17)
Общий ХС >4,97 ммоль/л†	609/1131 (53,9%)	595/1118 (53,2%)	1,00 (0,89-1,11)

GISSI-HF могут помочь врачам в принятии следующих решений: Первое, не прописывать статины больным с сердечной недостаточностью неишемического происхождения. Второе, прекращать статины у больных с сердечной недостаточностью от ишемической причины, если врач убежден в бесполезности лекарства, или чтобы избежать использования множества лекарств, или чтобы не ухудшить приверженность (compliance) к другим лекарствам, эффективность которых при сердечной недостаточности доказана, и последнее, продолжать лечение в специфических случаях, когда врач, успокоенный доказанной безопасностью статинов в этой популяции больных, считает это полезным» [13].

Статины в руководстве Европейского Кардиологического Общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 года

К моменту выхода документа Европейского Кардиологического Общества (2008 г.) были опубликованы только данные испытания CORONA. Соответственно рекомендация в отношении статинов базируется на них. Она сформулирована следующим образом: «У пожилых больных с симптомами хронической сердечной недостаточности и систолической дисфункцией,

вызванной коронарной болезнью сердца, может рассматриваться применение статинов с целью уменьшения госпитализаций из-за сердечной недостаточности» [14]. Однако в GISSI-HF различий между группами розувастатина и плацебо по частоте госпитализаций (как из-за сердечной недостаточности, так и вообще из-за сердечно-сосудистых причин) не было.

Снижающая холестерин терапия у людей с диабетом

Довольно давно и убедительно продемонстрировано, что терапия статинами снижает риск макрососудистых событий у больных сахарным диабетом. Однако на многие конкретные вопросы, касающиеся результатов применения статинов при диабете (и соответственно, показаний к их использованию) ответа не было. В частности неясным оставалось, как статины влияют на отдельные исходы, зависит ли это влияние от типа диабета, начального липидного профиля, других факторов.

Сотрудничество участников испытаний воздействий на уровень холестерина выполнили мета-анализ данных рандомизированных испытаний эффективности статинов, сравнив результаты в группах пациентов с диабетом и без

него [15]. Были проанализированы сведения от 18 686 человек с диабетом (1466 – типа 1 и 17 220 – типа 2) из 14 рандомизированных испытаний терапии статинами. В этих испытаниях участвовало также 71370 пациентов без диабета. Для представления результатов мета-анализа использованы оценки влияния на клинические исходы уменьшения ХСЛНП на 1 ммоль/л.

За время наблюдения в среднем в течение 4,3 года у людей с диабетом было 3247 основных сосудистых событий. Пропорциональное снижение смертности от всех причин у участников с диабетом составило 9% на 1 ммоль/л уменьшения ХСЛНП (отношение частот [ОЧ] 0,91, 99% ДИ 0,82-1,01; $p=0,02$), что было близко к её снижению на 13% у участников без диабета (0,87, 0,82-0,92; $p<0,0001$) (рис. 8). Этот результат отражал достоверное снижение сосудистой смертности (0,87, 0,76-1,00; $p=0,008$) и отсутствие изменений несосудистой смертности (0,97, 0,82-1,16; $p=0,7$) у пациентов с диабетом (рис. 8).

Уменьшение основных сосудистых событий у участников с диабетом составило 21% на 1 ммоль/л уменьшения холестерина ЛНП (0,79, 0,72-0,86; $p<0,0001$), что было близко к эффекту, наблюдавшемуся у участников без диабета (0,79, 0,76-0,82; $p<0,0001$) (рис. 9). У участников с диабетом произошло уменьшение инфарктов миокарда или случаев коронарной смерти, т.е. основных коронарных событий (0,78, 0,69-0,87; $p<0,0001$), процедур реваскуляризации миокарда (0,75, 0,64-0,88; $p<0,0001$), и инсультов (0,79, 0,67-0,93;

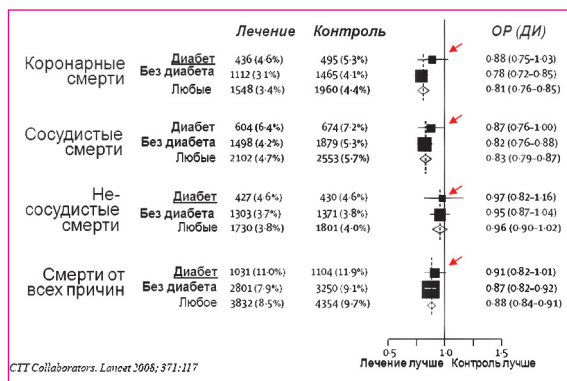


Рис. 8. Влияние снижения ХСЛНП на 1 ммоль/л на смертность от разных причин у участников с диабетом или без него.

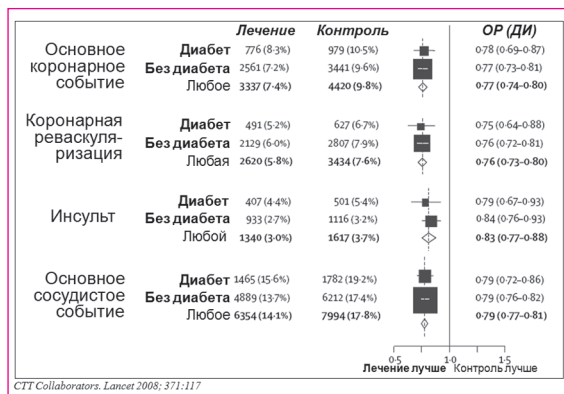


Рис. 9. Влияние снижения ХСЛНП на 1 ммоль/л на основные сосудистые события у участников с диабетом и без него.

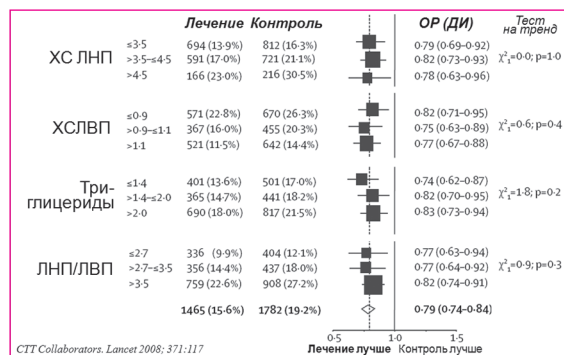


Рис. 10. Влияние снижения ХСЛНП на 1 ммоль/л на основные сосудистые события в зависимости от исходного профиля липидов у участников с диабетом.

$p=0,0002$) (рис. 9). В течение 5 лет уменьшение числа людей с основными сосудистыми событиями составило 42 на каждую 1000 человек с диабетом, распределенных к терапии статинами.

Эффекты терапии статином у пациентов с диабетом были сходными, независимо от наличия предшествующего истории сосудистого заболевания и от других исходных характеристик, в частности уровней липидов (рис. 10). Особенно важным было то, что уменьшение основных сосудистых событий было практически одинаковым при существенно повышенном ($>4,5$ ммоль/л) и относительно невысоком ($\leq 4,5$ ммоль/л) исходном уровне ХСЛНП (рис. 10).

Последний факт дал основание авторам мета-анализа заявить, что «терапия статинами должна

быть предусмотрена (рассмотрена) у всех людей с диабетом, имеющих достаточно высокий риск сосудистых событий» [15]. Как известно, риск сосудистых событий достаточно высок практически у всех больных диабетом. К редким случаям «с низким кратковременным абсолютным риском», когда применение статины нецелесообразно, авторы публикации мета-анализа относят, например, диабет 1 типа у детей. Учитывая, что величина пользы от статины зависит от достигнутого абсолютного снижения ХСЛНП, авторы считают, что терапия должна быть достаточно активной у всех больных диабетом, как с уже имеющимся сосудистым заболеванием, так и без него, причем независимо от липидного профиля [15].

Новые сведения об эффективности воздействий на уровни липидов в первичной профилактике атеросклеротических заболеваний

Мужчины с высоким риском. Результаты длительного наблюдения за участниками Западно-Шотландского исследования

Недавно одно из первых, уже признанных классическими, испытаний статинов — Западно-Шотландское исследование (West of Scotland Coronary Prevention Study) — вновь дало данные, убедительно демонстрирующие целесообразность воздействия на уровни липидов у людей

с гиперхолестеринемией, сочетающейся с другими факторами риска (т.е. с высоким общим риском осложнений атеросклеротического заболевания). Правда, эти данные только подтвердили правильность выраженного в документе НОПХ США отношения к таким людям, как имеющим эквивалент КБС и требующим такого же отношения к уровням липидов крови [2].

В Западно-Шотландском исследовании сравнивались статин правастатин и плацебо у мужчин с гиперхолестеринемией и другими факторами риска, не переносивших ИМ [16]. Средняя длительность применения статины или плацебо равнялась 5 годам. За это время в группе правастатина суммарная частота случаев смерти и от явной КБС и явного (подтвержденного) инфаркта миокарда снизилась с 7,9 до 5,5% ($p < 0,001$).

Продолжение наблюдения осуществлялось в течение примерно 10 лет после окончания исследования [17]. Через 5 лет после окончания исследования принимали статины 38,7% участников первоначальной группы статины и 35,2% участников первоначальной группы плацебо.

За период примерно 10 лет после окончания испытания риск смерти от КБС или возникновения нефатального инфаркта миокарда был 10,3% в исходной группе плацебо и 8,6% в группе правастатина ($P = 0,02$). За все время наблюдения, включая само испытание, частоты этих событий были 15,5% в группе плацебо и 11,8% — в группе правастатина ($P < 0,001$). Меньшими в группе правастатина были и частоты смерти от сердечнососудистых причин. Достоверно меньшей за весь период наблюдения была и частота случаев смерти от всех причин (рис. 11).

Таким образом, пятилетнее применение правастатина у людей с гиперхолестеринемией и факторами риска КБС (но не переносивших инфаркта миокарда) сопровождалось достоверным уменьшением коронарных событий в последующие 10 лет [17]. И это несмотря на то, что многие участники группы сравнения стали принимать статин.

Однако представленные данные относятся исключительно к мужчинам, так как только они включались в испытание WOSCOPS.

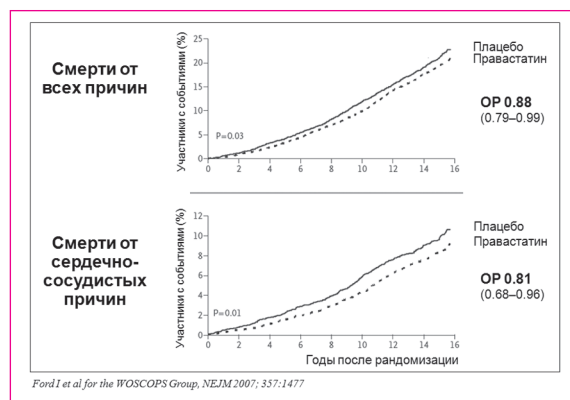


Рис. 11. Длительное наблюдение за участниками WOSCOPS.

Статин в первичной профилактике у женщин — исследование MEGA

Сведения об эффективности одного из статинов (того же правастатина) в первичной профилактике у женщин получены при анализе соответствующей подгруппы испытания MEGA, выполненного в Японии [18].

MEGA — проспективное рандомизированное открытое ослепленное исследование у пациентов с гиперхолестеринемией (5,69-6,98 ммоль/л) без КБС или инсульта. Эти пациенты распределялись в группы, в которых использовалась правастатин в дозе 10-20 мг/сут в сочетании с диетой или только диета. Продолжительность испытания — 5 лет или более. Первичная конечная точка — первое проявление КБС. Общее число пациентов 7832, из них женщин 5356.

Изменения ХС ЛНП у женщин были следующими: на диете наблюдалось снижение на 1,6%, 4,6%, и 4,9%, соответственно, через 1 год, 3 года и 5 лет, на правастатине (в сочетании с диетой) снижение было более выраженным — соответственно на 19,1%, 20,2%, и 19,1%.

Среди женщин частота сердечно-сосудистых событий была в 2-3 раза меньшей, чем у мужчин, причем в группе правастатина она оказалась существенно ниже, чем в группе только диеты. Эти различия не были достоверными (возможно сказала меньшая абсолютная частота событий), но их порядок был таким же, как и у мужчин (рис. 12). Наиболее важный результат заключался в том, что у женщин в возрасте 60 лет и старше в группе правастатина снижение риска КБС (на 45%), КБС и инфаркта мозга (на 50%), инсульта (на 60%) было существенно более выраженным, чем в группе диеты (рис. 13).

Таким образом, польза от воздействия на уровни липидов (применения правастатина) у женщин с гиперхолестеринемией без признаков сердечно-сосудистого заболевания была такой же, как у мужчин, причем она была более выраженной у женщин старшего возраста (>60 лет). Последнее, очевидно, является проявлением общей закономерности, согласно которой все активные вмешательства более эффективны у людей с более высоким риском. Для участия в MEGA было достаточно иметь изолированное

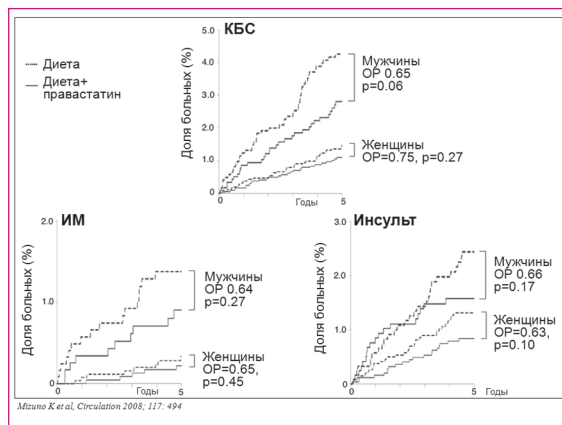


Рис. 12. MEGA: Основные конечные точки у мужчин и женщин.

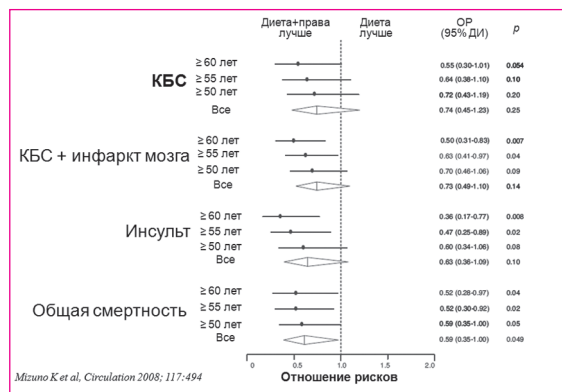


Рис. 13. MEGA: конечные точки, возраст женщин и эффект правастатина.

повышение холестерина в крови, и когда к нему добавлялся хотя бы один другой фактор риска (возраст ≥60 лет) превентивное применение статина оказывалось явно эффективным.

На основании полученного результата авторы сделали далеко идущий вывод, что применение статина должно быть рутинно рассмотрено у всех женщин с повышенными уровнями холестерина в качестве меры первичной профилактики (но, очевидно, все же особенно у достигших возраста 60 лет или старше) [18].

Испытание MEGA выполнено на японцах, имеющих многие конституциональные отличия от европеоидов и возможны оговорки при перенесении полученных в нем данных на представителей других групп населения земли, в том

числе и многих жителей Европейской части России. Однако к настоящему времени закончено и крупное испытание, в которое было включено относительно много женщин, представителей кавказской расы (европеоидов). Речь идет о JUPITER.

Сверхнизкий уровень ХСЛНП в первичной профилактике у людей с повышенным С-реактивным белком.

Результаты испытания JUPITER

Как известно, статины обладают противовоспалительным действием [19]. Оно в частности проявляется в снижении одного доступных для практики маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ). Это было продемонстрировано неоднократно, в том числе и в крупных рандомизированных испытаниях. В 2001 году *Ridker P.M. и соавт.*, анализируя данные исследования по первичной профилактике AFCAPS, обнаружили, что изучавшийся в нем ловастатин оказал положительное действие на частоту возникновения острых коронарных событий у людей с относительно низким (ниже медианы) ХСЛНП и с повышенным (выше медианы) СРБ [3]. Причем это действие оказалось практически таким же, как и у людей с повышенным (выше медианы) ХСЛНП. Это было первое указание на возможную правильность гипотезы, согласно которой уровень СРБ может служить ориентиром для применения статина независимо от уровня ХСЛНП. Гипотеза нуждалась в проверке в крупном рандомизированном испытании. Таким испытанием стало исследование JUPITER — Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (вариант перевода — Обоснование использования статинов в профилактике: испытание, в котором в качестве вмешательства оценивался розувастатин) [4].

Описание JUPITER. В JUPITER были включены 17802 человека (мужчины 50 лет и старше, женщины 60 лет и старше) без явного сердечно-сосудистого или воспалительного заболевания. Условиями для включения были повышенный (2 мг/л и более) С-реактивный белок, и невысокий (менее 130 мг/дл или 3.36 ммоль/л) ХСЛНП.

Одна из многих особенностей JUPITER — большое число женщин (6801) [4].

Авторы называют участников испытания здоровыми, хотя углубленного обследования для выяснения причины повышения СРБ у включавшихся пациентов не производилось. Включались люди, у которых не было критериев исключения и обследование ограничивалось определением показателей, необходимых для выявления этих критериев. Так в испытание могли быть включены люди с АД 190/100 мм рт. ст., с требующим постоянной коррекции гипотиреозом. У 41% (!) участников испытания диагностирован метаболический синдром, у половины индекс массы тела превышал 28, 16,6% по каким-то причинам регулярно принимали аспирин, около 16% курили на момент включения, у 11,5% имелись случаи преждевременной КБС в семье. Таким образом, очевидно, что в JUPITER включено много людей, у которых риск коронарных событий мог быть признан достаточно высоким и без информации об уровне СРБ.

Участники JUPITER были рандомизированы к приему 20 мг/сут розувастатина или плацебо. В группе розувастатина был достигнут и поддерживался уровень ХС ЛНП 55 мг/дл или 1.42 ммоль/л (медиана), на 37% снизился уровень СРБ, измеренного методом высокой чувствительности (табл. 2). Снижение ХСЛНП (и СРБ) сопровождалось достоверным положительным влиянием на первичную составную конечную точку (инфаркт миокарда, инсульт, процедура артериальной реваскуляризации, госпитализация из-за нестабильной стенокардии или смерть от сердечнососудистых причин), ее компоненты, и смертность от любой причины (табл. 3, рис. 14) [4]. Это влияние проявилось достаточно быстро, чтобы испытание, рассчитанное минимум на 4 года, было прекращено досрочно, когда медиана длительности наблюдения была равна 1,9 годам. Объявленной причиной прекращения было явно более низкое число событий, включая смерти от любой причины, в группе розувастатина.

Применение розувастатина и, соответственно, достигнутое с его помощью выраженное снижение ХСЛНП, не сопровождалось ни увеличением риска мышечных расстройств, ни уве-

Таблица 2

JUPITER. Уровни липидов и С-реактивного белка высокой чувствительности [4]

Время измерения	Исходные		12 мес.		24 мес.		36 мес.		48 мес.	
Группа	Розува	Плацебо	Розува	Плацебо	Розува	Плацебо	Розува	Плацебо	Розува	Плацебо
С-реактивный белок высокой чувствительности (мг/литр)										
Медиана	4,2	4,3	2,2	3,5	2,2	3,5	2,0	3,5	1,8	3,3
Межквартильный интервал	2,8-7,1	2,8-7,2	1,2-4,4	2,0-6,2	1,2-4,3	2,0-6,1	1,1-3,9	1,8-6,0	1,1-3,7	1,7-6,1
Холестерин ЛНП, мг/дл										
Медиана, мг/дл (ммоль/л)	108 (2,79)	108 (2,79)	55 (1,42)	110 (2,84)	54 (1,40)	108 (2,79)	53 (1,37)	106 (2,74)	55 (1,42)	109 (2,82)
Межквартильный интервал, мг/дл	94-119	94-119	44-72	94-125	42-69	93-123	42-69	90-121	44-70	94-124

Таблица 3

JUPITER. Исходы [4]

Конечная точка	Розувастатин (n = 8901)		Плацебо (n = 8901)		Отношение рисков (95%ДИ)	p
	n	на 100 чел/лет	n	на 100 чел/лет		
Первичная конечная точка	142	0,77	251	1,36	0,56 (0,46-0,69)	<0,00001
Инфаркт миокарда, инсульт, или подтвержденная смерть от сердечнососудистой причины	83	0,45	157	0,85	0,53 (0,40-0,69)	<0,00001
Смерть от любой причины						
Смерть с известной датой	190	0,96	235	1,19	0,8 (0,67-0,98)	0,03
Любая смерть	198	1,00	247	1,25	0,80 (0,67-0,97)	0,02

личением риска других, ожидаемых при терапии статинами явлений. Однако в группе розувастатина достоверно большим оказалось число случаев возникновения диабета (соответственно 270 или 3% и 216 или 2,4% в группах розувастатина и плацебо, $p=0,01$) [4].

Практические выводы из результатов JUPITER могут быть разными. Наиболее далеко идущие подразумевают поголовное измерение СРБ методом высокой чувствительности у здоровых мужчин, начиная с 50 лет и у здоровых женщин, начиная с 60 лет, правда это относится только к тем, у кого ХСЛНП ниже 3.36 ммоль/л. Причем, учитывая вариабельность показателя, его реакцию на любое проходящее воспаление, а также

повышение с возрастом, измерения СРБ должны повторяться (у всех этих людей) и довольно часто. Затем согласно строгой трактовке результатов, все люди с СРБ выше 2 мг/л должны принимать именно розувастатин и именно в дозе 20 мг/сут. Вот только на вопрос «как долго» JUPITER ответа не дало. Кроме того, отбор участников JUPITER (скринировано 89980 человек, рандомизированы 17802) показывает, что даже в условиях целенаправленного скрининга уже предположительно подходящих пациентов в квалифицированных центрах обследовали 5 человек для выявления 1 кандидата для применения статина.

Однако такое толкование данных JUPITER, имеющее довольно серьезные чисто экономи-

ческие последствия, не находит широкой поддержки.

Комментарий JUPITER — *Hlatky M.A.* Публикацию результатов JUPITER в Медицинском журнале Новой Англии сопровождает комментарий *Hlatky M.A.* [20]. В нем особо подчеркнута малая абсолютная величина изменений, достигнутых при применении розувастатина: люди с так называемыми «твердыми» событиями (инфаркт миокарда, инсульт, сердечнососудистая смерть) составили 1,8% (157 из 8901) в контроле и 0,9% (83 из 8901) в группе розувастатина. *Hlatky M.A.* подсчитал, что для предупреждения одного события в течение 1,9 года лечили 120 участников испытания**.

Автор комментария отметил также, что озбоченность вызывают достоверно более высокие уровень гликированного гемоглобина и частота возникновения диабета в группе розувастатина. Из-за преждевременного прекращения JUPITER не предоставило данных о длительной безопасности достигнутого в нем уровня ХСЛНП, который был существенно ниже уровней в других, более продолжительных, испытаниях статинов [20].

Данные JUPITER содержат только ограниченную и непрямую информацию о значении определения СРБ методом высокой чувствительности для принятия клинических решений, так как в нем не сравнивались люди с известным и неизвестным уровнем СРБ и не проводилось сравнения терапии, основанной на СРБ, с терапией, руководствующейся другими факторами риска. Осталось неизвестным, оказывает ли ста-

** Различные подсчеты числа людей, которых необходимо лечить (в данном случае — у которых следует проводить медикаментозную профилактику) в течение определенного периода времени, чтобы предупредить хотя бы одно из событий, составляющих конечную точку, или отдельные события — компоненты этой конечной точки, дают разные результаты. Подсчет *Hlatky M.A.* следует признать наиболее корректным. Приводимые в публикации цифры получены путем экстраполяции данных реально проведенного испытания на применение розувастатина в течение 4 и 5 лет. Следует учитывать, что к моменту прекращения испытания продолжали принимать предписанные таблетки (розувастатин или плацебо) только 75% участников JUPITER. При запланированной длительности исследования их доля, безусловно, оказалась бы еще меньше.

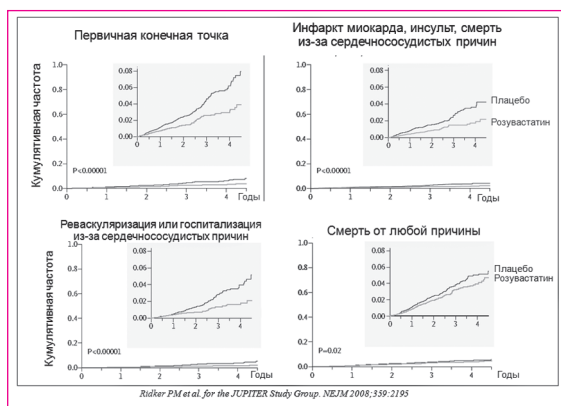


Рис. 14. Результат JUPITER. Частоты учитывавшихся событий [4].

На врезках изменен масштаб на вертикальной шкале и сжата горизонтальная шкала для более наглядного представления результатов. Сравнение кривых, представленных в разном масштабе, подчеркивает величину относительного различия и демонстрирует чрезвычайно малое различие по абсолютной величине.

тин (и достигнутый при его применении уровень ХСЛНП) такое же положительное действие у людей с СРБ ниже 2 мг/л [20].

Согласно *Hlatky M.A.*, пока по-прежнему разумна рекомендация современных руководств в отношении измерения СРБ: оно может быть выполнено у людей без симптомов с промежуточным риском, рассчитанным на основе стандартных клинических маркеров, если информация об уровне СРБ повлияет на решение о начале лечения лекарствами [21]. JUPITER было исследованием терапии статином, а не роли измерения СРБ методом высокой чувствительности. Для прямой оценки клинического значения тестирования на СРБ необходимо специальное рандомизированное испытание [20].

Комментарий JUPITER — **Американская Ассоциация Сердца (ААС).** В связи с опубликованием результатов JUPITER ААС выпустила специальный комментарий со следующими основными положениями [22]. В JUPITER выделена группа пациентов с повышенными уровнями маркера воспаления СРБ, но с риском ниже того, при котором в настоящее время рекомендуется снижающее холестерин лечение (с ЛНП <130 мг/дл) и продемонстрирована польза от дальнейшего снижения ХСЛНП статином. Группа была смешанной в отношении других факторов

риска, таких как гипертония, метаболический синдром, курение, нарушенная толерантность к глюкозе и наличие случаев преждевременного заболевания сердца в семье [22].

Исследование продемонстрировало существенное (достоверное) уменьшение сердечных приступов и инсультов при лечении этой группы, отобранной из первоначально скринированных 89000 человек. Однако оно не было спланировано для ответа на вопрос, было ли влияние на риск обусловлено уменьшением воспаления (по СРБ) или уменьшением ХСЛНП. Статины снижают как ХСЛНП, так и СРБ. Поэтому результаты JUPITER не могут определить, что — снижение холестерина, уменьшение воспаления, или и то и другое — ответственно за выявленные в этом исследовании эффекты [22].

В заявлении ААС 2003 г. отмечено, что изменение СРБ может быть с пользой применено по усмотрению врача для определения специфических превентивных мер у людей с промежуточным риском [21]. Данные же JUPITER дают информацию для ответа на вопрос о том, насколько измерение СРБ сможет помочь определить лечение у людей с низким риском, и эти данные будут включены в проводимое обновление руководства по профилактике [22].

Заключение по JUPITER. В последней фразе содержится основная оценка результатов JUPITER — при самом реалистическом к ним отношении признано, что они, очевидно, повлияют на рекомендации в отношении первичной профилактики атеросклеротических заболеваний.

Пока после JUPITER очевидно можно констатировать следующее:

- (1) даже у людей с разной степенью выраженности стандартных факторов риска, но с СРБ выше 2 мг/л, отвечающих другим критериям включения в это испытание (с ХСЛНП менее 3,36 ммоль/л), поддержание существенно более низкого уровня ХСЛНП в течение примерно 2 лет связано с относительным уменьшением невысоких по абсолютной величине частоты сердечнососудистых событий и общей смертности;

- (2) применение розувастатина в дозе 20 мг/сут в течение примерно 2 лет у людей, соответствующих критериям испытания, безопасно.

Первого из этих выводов достаточно, чтобы признать появление результатов JUPITER одним из важнейших медицинских научных событий последнего времени. Однако интерпретация этих результатов чрезвычайно сложна, их практическое значение для первичной профилактики пока неясно, оно активно обсуждается, и очевидно, еще долго будет осмысливаться.

Данные JUPITER породили многие вопросы. К ним, в частности, относятся и следующие. Распространяются ли они на все статины, способные снижать уровень СРБ, и их генерики? Какое действие окажут противовоспалительные агенты, более специфичные, чем статины? Не являются ли лучшими (более специфичными) способами отбора кандидатов для применения статина методы детекции субклинических изменений в сосудах, такие как выявление кальция в коронарных артериях или измерение толщины интимы-меди сонных артерий?

Роль досрочного прекращения JUPITER. Определение значения результатов JUPITER для практического осуществления первичной профилактики существенно затруднено досрочным прекращением испытания [20, 23]. Основания для него подвергаются критике, так как «здоровые» участники группы сравнения получали плацебо, а не какое-то уже существующее альтернативное вмешательство. Профилактическое лечение должно быть длительным, существенно более длительным, чем 1,9 года. Однако долгосрочная безопасность поддержания ХСЛНП на таком низком уровне (табл. 1) осталась неизвестной. Осталось неизвестным и то, как сказалось бы дальнейшее применение розувастатина на частоте случаев диабета, и как обнаруженное уже через 1,9 года увеличение этой частоты сказалось бы на исходах в случае запланированной длительности испытания.

Эзетимиб и испытание ENHANCE

Недавно опубликованные результаты сравнительного рандомизированного исследования

изменений толщины интимы-меди сонных артерий при применении комбинации статина симвастатина с блокатором всасывания холестерина в кишечнике эзетимиба и одного симвастатина неожиданно дали основание для очередного обсуждения роли изменений уровня ХСЛНП в определении клинических результатов терапии, влияющей на ХСЛНП.

Эзетимиб (другая транскрипция — эзетимайб, препараты Эзетрол, Zetia) получил большое распространение в США и других странах с развитым здравоохранением как средство, позволяющее достигнуть низких современных целевых уровней ХСЛНП, в случаях, когда это не удается с помощью статинов, или когда пациенты по каким-то причинам не могут принимать статины в высоких дозировках. Производители эзетимиба фирмы Мерк и Shering Plough создали комбинированный препарат, состоящий из статина симвастатина и эзетимиба под названием Виторин (Vytorin). Однако никаких указаний на то, что добавление эзетимиба к статину, как правило, приводящее к более выраженному снижению ХСЛНП, сопровождается усилением клинического эффекта, до последнего времени нет.

Испытания с суррогатными конечными точками

Крупные клинические испытания, способные дать окончательный определенный ответ на поставленный важный для практики вопрос, чрезвычайно дороги и требуют длительного времени. Поэтому в процессе изучения лекарства на начальных этапах используются исследования с так называемыми суррогатными конечными точками. Эти точки не могут заменить клинические исходы, но, отражая действие на известные патогенетические механизмы, вполне вероятно определяющие исходы, они предположительно характеризуют ожидаемое влияние вмешательства на исходы заболевания, и т.о. являются их «суррогатами». В случае гиподислипидемических средств такими суррогатами являются действие на липиды, достижение целевых уровней липопротеинов низкой плотности, и данные методов исследования, позволяющих оценить действие

средства на атеросклеротический процесс в сосудах. К последним относится регистрация изменений толщины интимы-меди (ТИМ) сонных и бедренных артерий, количественная рентгеноконтрастная ангиография, и применение внутрисосудистого ультразвука.

Результаты испытаний с суррогатными конечными точками, хотя и не признаются достаточными для окончательной характеристики эффективности изучаемого средства, могут быть использованы для формулирования показаний к применению этого средства. Последнее важно в странах с реально действующей разрешительной системой. Например, Управление по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США на основании полученных в испытании с суррогатной конечной точкой (данные внутрисосудистого ультразвука), признало, что розувастатин «показан как дополнение к диете для замедления прогрессирования атеросклероза у взрослых пациентов, как часть стратегии лечения, [обеспечивающей] снижение общего холестерина и ХСЛНП до целевого уровня».

Испытание ENHANCE

Merck и Shering Plough организовали подобное исследование, в котором в качестве суррогатной конечной точки использовались изменения ТИМ сонных и бедренных артерий [5]. В качестве объекта были выбраны больные наследственной семейной гиперхолестеринемией. У этих больных обычно существенно повышен уровень холестерина ЛНП (более 300 мг/дл или 8 ммоль/л), и очень высока вероятность быстрого выраженного относительного снижения этого уровня. С другой стороны, из-за очень высокого исходного ХСЛНП у них труднее осуществить достижение современных целевых уровней. В недавнем прошлом имелся прецедент в виде испытания ASAP, в котором практически на таком же контингенте больных сравнивалось действие симвастатина (до 40 мг) и аторвастатина (целевая доза 80 мг/сут) [24]. Снижение ХСЛНП в группе аторвастатина было всего на 9% более выраженным, чем в группе симвастатина, но это сопровождалось достоверными различиями в изменениях ТИМ (рис.15).

В ENHANCE проверялось следующая гипотеза: более выраженное снижение уровня ХСЛНП, достигаемое применением статина в комбинации с гипохолестеринемическим средством с другим механизмом действия (эзетимибом), будет сопровождаться лучшим действием на ТИМ сонных и бедренных артерий, чем действие одного статина (в процессе анализа было решено ограничиться учетом изменений только ТИМ сонных артерий) [5].

В результате оказалось, что дополнительное снижение ХСЛНП с использованием принципиально другого способа воздействия, не сопровождается эффектом, который в настоящее время принято использовать как суррогат (маркер) влияния на клинические исходы (в том отношении, что выраженное замедление прогрессирования изменений стенки сонных артерий позволяет надеяться на положительный клинический эффект при длительном применении вызвавшего это замедление средства) (рис. 15-17). Правильность гипотезы не подтвердилась. В противоположность ASAP, в ENHANCE даже большее различие в степени снижения ХСЛНП (17%) не привело к различиям в динамике ТИМ [5].

Дискуссия в связи с результатами ENHANCE

Этот отрицательный результат стал основанием для оживленной дискуссии [25, 26]. Во многом ENHANCE дало материал для суждения о том, что в действительности более важно — достигнутый низкий уровень ХСЛНП или способ, лекарство, с помощью которого этот низкий уровень достигнут. И с точки зрения некоторых этот материал даже обосновал отказ от использования ХС ЛНП в качестве ориентира при проведении лечения, изменяющего уровни липидов. В частности интернет-сайт Medscape процитировал следующее высказывание *Hayward R.*: «современные данные поддерживают полное игнорирование холестерина ЛНП» [27].

Реакция на ENHANCE может показаться преувеличенной. Но она естественна. Ведь сведения, позволяющие сравнить эффекты снижения ХСЛНП статином и нестатином, получены

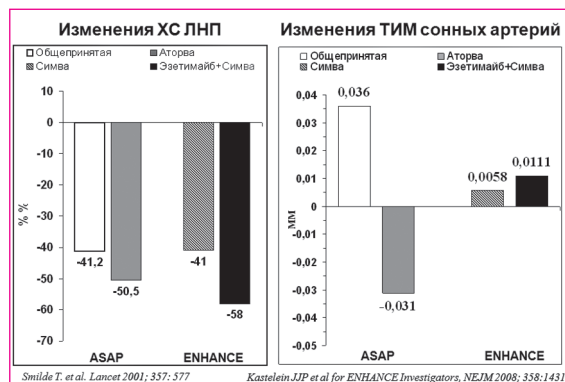


Рис. 15. ASAP и ENHANCE: гиполипидемическая терапия разной интенсивности при семейной гиперхолестеринемии.

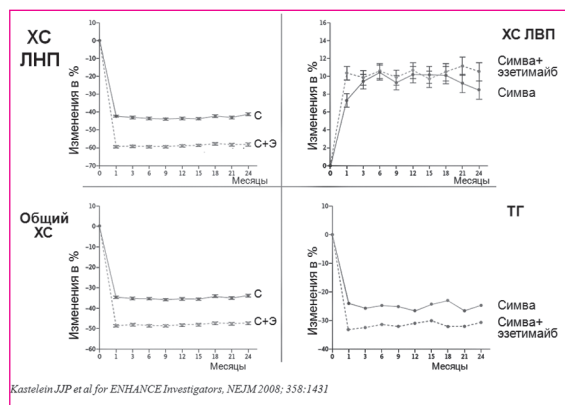


Рис. 16. ENHANCE - изменения уровней липидов.

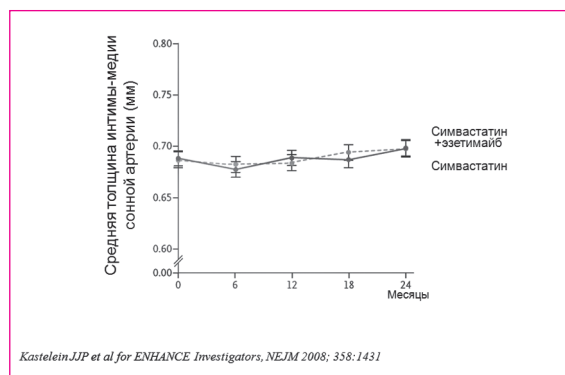


Рис. 17. ENHANCE: изменения средней толщины интимы-меди сонной артерии в течение 24 мес. лечения.

практически впервые. Другого материала для обсуждения не было, и неясно, когда появятся еще какие-нибудь данные такого же типа.

Предположение, что максимум того, что можно извлечь из снижения ХСЛНП, уже достигнут, высказывается довольно давно — после опубликования крупнейших сравнительных испытаний статинов, в которых был достигнут очень низкий уровень ХСЛНП. Однако нельзя не учитывать, что в ENHANCE конечные уровни были далеки от современных целевых, и от тех, которые повлияли на динамику атеросклеротических изменений сонных артерий в испытаниях статинов. Кроме того, контингент ENHANCE был совершенно иным.

В дискуссии отмечалось, что испытание было небольшим, что конечная точка была суррогатной, что на ее основании нельзя делать никаких выводов о клинической эффективности лекарства, и вообще всячески принижалась значимость полученного результата. Согласно публикации в интернете *Califf R.* даже назвал испытание «botched», т.е. плохо, неумело, небрежно сделанным (<http://www.theheart.org/article/837867.do>). Последнее, безусловно, является, по меньшей мере, неоправданным преувеличением. Критические заявления в отношении ENHANCE делали непонятным, почему такие испытания все же проводились и почему такие серьезные организации как Merck и Shering Plough связывали с ENHANCE вполне определенные ожидания (одобрение FDA замедления прогрессирования атеросклероза в качестве показателя к Виторину). Скорее всего, стремление преуменьшить значение данных ENHANCE — реакция на другую, отчасти изложенную выше крайнюю точку зрения.

Рекомендации пренебречь данными ENHANCE хорошо прокомментировал *Nissen S.*, который признал испытание хорошо спланированным и выполненным. «Если бы испытание ENHANCE показало регрессию атеросклероза или замедление его прогрессирования, то как компания, так и приверженцы эзетимиба трубили бы о нем как о знаковом, поворотном исследовании (landmark study). Теперь же, когда испытание потерпело неудачу, они описывают ENHANCE

как мелкое и маловажное исследование изображений (imaging study)» (<http://www.theheart.org/article/837867.do>).

Во многом кажущийся непропорциональным интерес к ENHANCE обусловлен практическим отсутствием клинических исследований препарата, уже ставшего широко распространенным. Явное несоответствие продвижения эзетимиба представлениям о нормальном пути, по которому должно идти внедрение лекарства в широкую практику отметил *Nissen S.* На интернет-сайтах medscape и theheart.org приведены следующие его высказывания: «Основная проблема в том, что после 6 лет на рынке нет никаких данных об эзетимибе, демонстрирующих какую-либо пользу для здоровья», «В отсутствие каких-либо очевидных эффектов, кроме снижения ХСЛНП, на эзетимиб выписываются почти 1 миллион рецептов в неделю. Рационально ли это?» (<http://www.theheart.org/article/837867.do>). Напомню, что эзетимиб не просто новое гиполипидемическое средство, а первый представитель принципиально нового класса таких средств.

Единственное положительное для эзетимиба, что было получено в ENHANCE, — это указание на безопасность его комбинирования с высокой дозой симвастатина.

Как результаты ENHANCE должны повлиять на практику применения эзетимиба в России, которая из-за высокой стоимости препарата и так достаточно узка? Если опираться при выборе лекарства «на доказанное», то следует продолжать использовать эзетимиб только в случаях, когда необходимо достигнуть выраженного снижения ХСЛНП, но по каким-то причинам нельзя увеличить дозу статина. При этом нужно осознавать, что вероятно достигнутое снижение по своему качеству будет уступать снижению, обусловленному статином. Соответственно, опираясь на ENHANCE, пока целесообразно использовать эзетимиб как можно реже, активнее изыскивая возможности манипулирования препаратами и дозами статинов.

Американские Коллегия Кардиологов и Ассоциация сердца в связи с результатами ENHANCE и вызванной ими дискуссией выступили со специальными заявлениями [25, 26]. В отношении

практических действий до появления данных о влиянии на смертность других классов лекарств (т.е. нестатинов) Американская Ассоциация сердца констатировала: «Чтобы снизить холестерин у пациентов, уже принимающих статины в максимально переносимых дозах, но с сохраняющимся ХСЛНП выше целевого, врачи будут вынуждены выбирать среди лекарств, о которых известно, что они снижают ХС ЛНП, но польза которых в отношении предупреждения [клинических] событий не определена» [26].

Парадоксально, но в последнее время результаты рандомизированных клинических испытаний и крупных исследований с так называемыми суррогатными конечными точками рассматриваются почти исключительно в аспекте приобретенной выгоды производителя (в России — продавца) лекарства.

На самом деле к ним следует относиться как крупнейшим экспериментам, выполненным для получения ответа на насущный для здравоохранения вопрос. При таком подходе любые результаты положительны. Ведь испытания проводились как раз потому, что существовала гипотеза, окончательное подтверждение или опровержение правильности которой можно получить только в крупном рандомизированном испытании с клиническими конечными точками. **Не** подтверждение или опровержение гипотезы для общества почти также важно, как и ее подтверждение.

Гипотеза ENHANCE — дополнительное «нестатиновое» снижение ХСЛНП приведет к замедлению прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов или даже к их регрессу — не подтвердилась. Этот результат дал основание для обсуждения важнейшей проблемы «качества» достигнутого значения ХСЛНП, клинической значимости уровня показателя вообще. Он дал материал, который можно трактовать как подтверждение уникальности статина, очевидно как средства, наряду с липид-снижающим действием обладающего и множественными другими эффектами. С практической «сиюминутной» точки зрения важно, что уменьшатся ожидания от эзетимиба, его применение ограничится довольно определенными случая-

ми, что не может не привести к некоторому экономическому эффекту.

И как обычно, окончательное заключение о проблеме сможет быть сделано только после завершения проводимых в настоящее время крупных рандомизированных многоцентровых испытаний с клиническими конечными точками. Следует добавить только, что ENHANCE сделало их результат еще более непредсказуемым. Интересно, если не будет выявлено преимуществ комбинации статина и эзетимиба, назовут ли результаты этих испытаний отрицательными? Возможно, с точки зрения производителя и продавца. Но в любом случае они будут положительными для общества в целом.

Воздействия на холестерин липопротеинов высокой плотности

Кроме сочетания лекарств, направленных на снижение ХСЛНП, примером которых является сочетание статина и эзетимиба, возможно комбинирование влияний на разные липопротеины. На протяжении многих лет наиболее перспективным считается одновременное воздействие на липопротеины низкой и высокой плотности. Такое воздействие достигается применением статина и никотиновой кислоты. Комбинация последней с одним из представителей группы статинов изучается давно. С ее помощью были получены наиболее разительные результаты (регрессия стенозов) в исследованиях, в которых изучалась динамика коронарного атеросклероза с помощью количественной ангиографии. В этих исследованиях отмечен и выраженный клинический эффект. Достигнутое при использовании статина и никотиновой кислоты относительное уменьшение клинических событий превосходило наблюдавшееся в рандомизированных испытаниях монотерапии статином (рис. 18) [6]. Однако исследования никотиновой кислоты не были предназначены для оценки ее (и ее комбинации со статином) клинической эффективности и полученные в них данные рассматриваются только как основание для дальнейшего изучения. В настоящее время такое изучение проводится, в том числе и с лекарственной формой, в которой со-

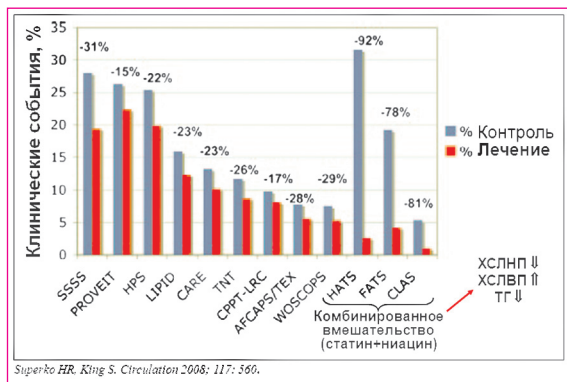


Рис. 18. Клинические события в испытаниях действующей на липиды терапии.

держится антагонист рецепторов к простагландину D2 ларопипрант, призванный уменьшить выраженность основного побочного эффекта никотиновой кислоты — приливов. Предполагается, что комбинация с ларопипрантом позволит обеспечить большую скорость достижения целевой дозы и стабильность приема препарата на протяжении длительного времени. Однако как повлияет эта добавка на основное действие никотиновой кислоты, и какова безопасность комбинации, еще только предстоит выяснить.

Новые ингибиторы протеина, переносащего эфиры холестерина

Из известных вмешательств к наибольшему повышению ХС ЛВП приводит применение ингибиторов ППЭХ. Первым, достигшим стадии широкого клинического изучения препаратом класса ингибиторов ППЭХ был торцетрапиб. Однако его развитие было прекращено после того, как в крупном рандомизированном испытании ILLUMINATE было обнаружено повышение смертности больных, принимавших это средство [28]. Но изучение лекарств этого типа продолжается. Это основано на том, что многие считают причиной повышения смертности не основное фармакологическим действием торцетрапиба — ингибирование ППЭХ, а другие, свойственные только молекуле торцетрапиба, эффекты (рис.19). Кроме того, в ILLUMINATE получены указания на то, что повышение ХСЛВП под влиянием торцетрапиба

было связано с меньшим риском смерти от КБС и нефатального инфаркта миокарда (рис. 20).

Одним из наиболее изученных к настоящему времени ингибиторов ППЭХ является анацетрапиб. Его влияние на липопротеины у больных с дислипидемией и на суточное амбулаторное артериальное давление у здоровых людей проверено в двух двойных слепых, рандомизированных, плацебо контролируемых исследованиях I фазы [29].

В первом исследовании из 50 больных в возрасте 18–75 лет с дислипидемией (ХСЛНП 100–190 мг/дл) 40 получали активное вмешательство (анацетрапиб в дозах 0, 10, 40, 150, или 300 мг внутрь один раз в сутки) и 10 — плацебо в течение 28 дней. Выполнялись стандартное

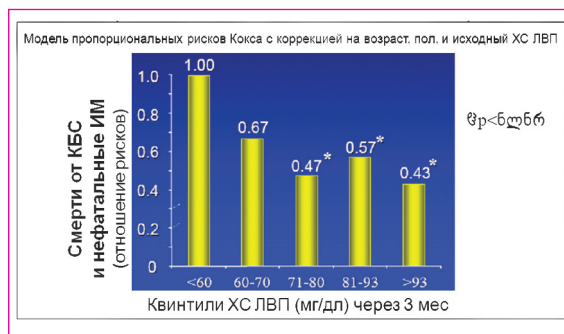
Возможные причины неудачи торцетрапиба

Повышение артериального давления

Влияние на альдостерон. Электролитные изменения:
уменьшился калий в сыворотке крови ($p < 0.001$).
увеличился бикарбонат в сыворотке крови ($p < 0.001$).
увеличился натрий в сыворотке крови ($p < 0.001$).

Barter, AHA Nov. 2007 Final results of ILLUMINATE Trial
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885066607010000>

Рис. 19. Возможные причины неудачи торцетрапиба.



измерение уровней липидов и липопротеинов, мониторинг безопасности, и определение концентрации анацетрапиба для оценки его фармакокинетики. Во втором исследовании 22 здоровых участника в возрасте 45–75 лет получали или 150 мг анацетрапиба, или соответствующее ему плацебо во время еды по 10 дней в течение каждого перекрестного периода в рандомизированной последовательности с по крайней мере 14-дневной отмывкой между периодами лечения. Непрерывное 24-х часовое амбулаторное мониторирование артериального давления осуществлялось на 1 и 10 дни каждого периода лечения в этом исследовании.

В исследовании по дислипидемии анацетрапиб оказал выраженное дозозависимое изменяющее липиды действие. Пиковыми изменениями были повышение ХСЛВП на 129% (в среднем с 51,1 до 114,9 мг/дл) и уменьшение ХСЛНП на 38% (со 138,2 до 77,6 мг/дл) (рис. 21).

В исследовании с 24-часовым амбулаторным артериальным давлением у здоровых людей разница методом наименьших квадратов между группами анацетрапиба и плацебо на день 10 была 0,60 (90% ДИ 1,54 — 2,74; $p=0,634$) мм рт. для систолического артериального давления и 0,47 (90% ДИ 0,90 — 1,84; $p=0,561$) мм рт.ст. для диастолического артериального давления (рис. 22).

Авторы отмечают, что анацетрапиб вызвал большее повышение ХСЛВП, чем то, которое наблюдалось с другими, находящимися на стадии изучения лекарствами этого класса. Снижающее ХСЛНП действие анацетрапиба оказалось, близким к действию статинов. Очевидно также, что несмотря на большой изменяющий липиды эффект относительно к другим членам этого класса, анацетрапиб не повышал артериальное давление. Это указывает на то, что выраженное ингибирование ППЭХ само по себе может не вести к повышению артериального давления.

Пока результаты изучения анацетрапиба обнадеживают. Однако впереди еще долгий путь клинического изучения его эффективности и, что более важно, безопасности, на котором может произойти все, что угодно.

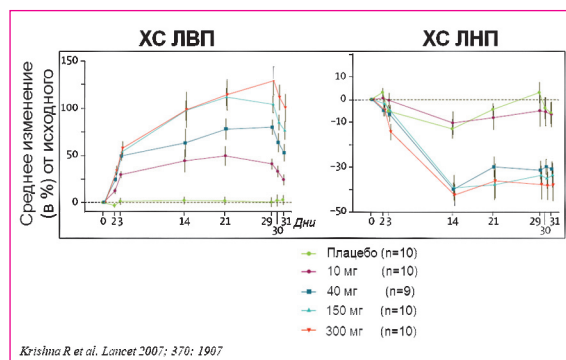


Рис. 21. Изменения ХСЛВП и ХСЛНП после применения ингибитора ППЭХ анацетрапиба или плацебо.

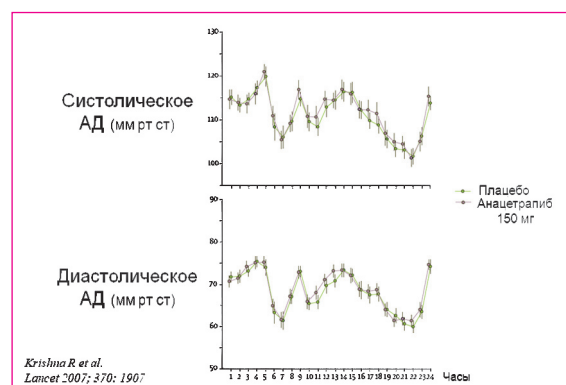


Рис. 22. Ингибитор ППЭХ анацетрапиб: АД за 24 часа.

На этом пути очевидно большее расстояние прошел другой ингибитор ППЭХ RO4607381 (дальцетрапиб), хотя и не удастся найти каких-либо публикаций с описанием его доклинического исследования. Уже начато крупное клиническое испытание этого средства, целью которого является изучение его безопасности и влияния на смертность и возникновение других событий у больных, недавно перенесших острый коронарный синдром [30]. Вторичной конечной точкой испытания будет смертность от всех причин. Стабилизированные больные, получающие стандартное лечение, рандомизируются к RO4607381 или плацебо. Ожидаемая длительность исследуемого лечения — 2 года и более. Предполагается включить 15600 пациентов [30].

Заключение

Клинические исследования последнего времени дали информацию, которую условно можно отнести к двум типам. Первый - важная, практически значимая информация, не выходящая за пределы установившихся представлений о воздействиях на уровни липиды. Второй — информация, потенциально способная качественно изменить подходы к вмешательствам, объектом действия которых являются (или, правильнее, традиционно считаются) уровни липидов.

К информации первого типа, относятся сообщения об эффективности статинов у пожилых больных КБС, их эффективности у женщин с гиперхолестеринемией, устойчивости эффекта в первичной профилактике у мужчин с очень высоким коронарным риском [8, 17, 18]. Частично к ней относятся и данные, показывающие, что положение «чем ниже, тем лучше» правильно и среди низких уровней ХСЛНП, причем как во вторичной, так и первичной профилактике [4, 9]. Такого же типа информация – результаты CORONA и GISSI HF [12, 13]. Сомнения в том, что «чем ниже, тем лучше» распространяется и на больных с сердечной недостаточностью, существовали давно, и к ним имелись серьезные основания.

К информации второго типа следует отнести все свидетельства того, что показания к средствам, считающимся специфическими липид снижающими, должны основываться не на уровнях липидов (за исключением крайне высоких показателей). Действительно, очень многое указывает на целесообразность применения этих средств «по диагнозу», независимо от содержания ХСЛНП в крови. В отношении КБС принцип применения липид снижающих лекарств «по диагнозу» косвенно практически уже включен в рекомендации, так как больных с ХСЛНП ниже действующего целевого (1.8 ммоль/л), не так уж много. Тем не менее, такие больные существуют, и применение у них статинов оказалось эффективным и безопасным [9]. Кроме того, метаанализ не спланированных специально испытаний дал основания предполагать, что и у больных диабетом статины следует применять «по диагнозу», независимо от уровня липидов [15]. Соответственно,

измерения ХСЛНП у больных КБС и диабетом будут выполняться в основном только для оценки приверженности пациента к соответствующему лечению.

Однако данные, обосновывающие такой подход, относятся только к статинам. Экстраполяция на другие средства без специальных испытаний невозможна, особенно после ENHANCE, результаты которого можно интерпретировать не как отсутствие эффекта от снижения ХСЛНП, а как неэффективность даже выраженного снижения ХСЛНП не статинами.

Там, где явного «диагноза» еще нет, т.е. в первичной профилактике, сейчас рекомендуют руководствоваться расчетным общим риском, базируясь на классических факторах [31]. Сравнительно давно в качестве показателя, улучшающего оценку риска, или даже способного служить его единственным индикатором, выдвинут уровень СРБ - маркера воспаления, процесса, считающегося точкой приложения действия статинов. Результаты JUPITER продемонстрировали возможность проявления положительного действия статина (или/и дальнейшего снижения ХСЛНП) у людей с невысоким ХСЛНП и довольно широким диапазоном расчетного риска, вплоть до низкого. Но чтобы измерение СРБ можно было рекомендовать как реальный повседневный метод выявления показаний к применению статинов с определенного возраста у людей, не имеющих к этому никаких других оснований, требуются дополнительные исследования. В JUPITER же во многих случаях повышенный СРБ сопутствовал другим явным отклонениям, в частности метаболическому синдрому.

Полный переход к применению статинов «по диагнозу», или/и смена маркера, определенный уровень которого принят за порог для начала терапии, может потребовать дополнительных испытаний. В частности, для определения оптимальных дозировок препаратов при новых целях лечения. Пока ограниченный безопасностью максимум установлен для симвастатина и розувастатина. Мало изученные высокие дозы других статинов, например, правастатина, могут оказаться безопасными и более эффективными в отношении снижения СРБ.

Надежды на эффективность средств, целенаправленно повышающих ХС ЛВП, сохраняются. Оправдаются ли те из них, что связаны с уже существующими лекарствами, выяснится после окончания крупных испытаний с клиническими

конечными точками комбинации никотиновой кислоты с ларопипрантом (HPS2-THRIVE) и упомянутых здесь ингибиторов ППЭХ дальцетрапиба и анацетрапиба.

Литература

1. Grundy S.M.; Cleeman J.I.; Merz C. et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
3. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M., Downs J.R., Weis S.E., Miles J.S., Gotto A.M., Jr., for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-1965.
4. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., Genest J., Gotto A.M., Jr., Kastelein J.J.P., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., MacFadyen J. G., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Willerson J.T., Glynn R. J., for the JUPITER Study Group . Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
5. Kastelein J.J.P., Akdim F., Stroes E.S.G., et al for the ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-43.
6. Superko H.R., King S, III. Lipid management to reduce cardiovascular risk. A new strategy is required. *Circulation* 2008; 117^ 560-568.
7. Barter P.J., Chapman M.J., Hennekens C.H., Rader D.J., Tall A.R. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 160-167.
8. Afilalo J., Duque G., Steele R., et al. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Am Coll Cardiol* 2008; 51:37-45.
9. Leeper N.J., Ardehali R., deGoma E.M., Heidenreich P.A. Statin Use in Patients With Extremely Low Low-Density Lipoprotein Levels Is Associated With Improved Survival. *Circulation* 2007; 116:613-618.
10. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-933.
11. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-2261.
12. Masoudi F.A. Statins for Ischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357. Published at www.nejm.org on November 5, 2007.
13. GISSI-HF investigators. Effect of rosvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-1239.
14. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-125.
16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.

17. Ford I., Murray H., Packard C.J., *et al.*, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long-Term Follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007; 357:1477-1486
18. Mizuno K., Nakaya N., Ohashi Y., *et al.*, for the MEGA Study Group. Usefulness of Pravastatin in Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women. Analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA Study). *Circulation* 2008; 117: 494-502.
19. Грацианский Н.А. Статины как противовоспалительные средства. *Кардиология* 2001; том. 41, №12, стр. 14-26.
20. Hlatky M.A. Expanding the orbit of primary prevention — Moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359: 2280-2282.
21. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
22. American Heart Association Comment on JUPITER trial. (DALLAS) Nov. 9, 2008. <http://americanheart.mediaroom.com/index.php?s=43&item=582>
23. The JUPITER Trial: Will You Change Your Practice? <http://www.nejm.org/clinical-directions/jupiter-statins-trial/>
24. Smilde T., Wissen S., Wollersheim H., *et al.* Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.
25. ACC Statement on ENHANCE Trial. <http://www.acc.org/enhance.htm>
26. Statement from the American Heart Association on ENHANCE study results. AHA News 01/15/2008. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3053094>
27. Carey J. Do cholesterol drugs do any good? *BusinessWeek*, January 17, 2008. Available at: <http://www.buzinessweek.com>. Цит. по <http://www.medscape.com/viewarticle/569071>
28. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M., *et al.*, for the ILLUMINATE Investigators*. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-2122.
29. Krishna R., Anderson M.S., Bergman A.J., *et al.* Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomized placebo-controlled phase I studies. *Lancet* 2007; 370: 1907-1914.
30. A Study of RO4607381 in Stable Coronary Heart Disease Patients With Recent Acute Coronary Syndrome. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658515?term=RO4607381&rank=3>
31. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28, 2375-2414.