

Высокоинтенсивная терапия: обоснование, показания и вопросы безопасности. Перспективы розувастатина в клинической практике

М.Г.Бубнова[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

[✉]mbubnova@gnicpm.ru

Представленный обзор посвящен проблеме высокоинтенсивной терапии. Представлены доказательства эффективности назначения статинов в режиме высокой интенсивности пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обозначены показания к этой терапии и принципы такой терапии. Рассматриваются вопросы переносимости и безопасности высокоинтенсивной терапии.

Ключевые слова: статины, розувастатин, холестерин, липопротеиды низкой плотности, гиперлипидемия.

Для цитирования: Бубнова М.Г. Высокоинтенсивная терапия: обоснование, показания и вопросы безопасности. Перспективы розувастатина в клинической практике. CardioСоматика. 2017; 8 (4): 16–24.

High-intensity therapy: rationale, indications and safety issues. Prospects of rosuvastatin in clinical practice

M.G.Bubnova[✉]

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

[✉]mbubnova@gnicpm.ru

The review is devoted to the problem of high-intensity therapy. Evidence of the effectiveness of statin prescribing in high-intensity mode is presented to patients with very high cardiovascular risk. Indications for such therapy and its principles are indicated. The issues of tolerability and safety of high-intensity therapy are considered.

Key words: statins, rosuvastatin, cholesterol, low density lipoproteins, hyperlipidemia.

For citation: Bubnova M.G. High-intensity therapy: rationale, indications and safety issues. Prospects of rosuvastatin in clinical practice. CardioSomatics. 2017; (4): 16–24.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза и их клиническая манифестация – инфаркт миокарда (ИМ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт – ведущая причина смерти в мире. В Европе 45% всех смертей обусловлено ССЗ [1]. При этом 1,4 млн человек умирают в возрасте до 75 лет (0,9 млн мужчин и 0,5 млн женщин), из них 700 тыс. – в возрасте до 65 лет. В Европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике 2016 г. к странам с низкой сердечно-сосудистой смертностью (ССС) причислили тех, где в 2012 г. было зафиксировано сердечно-сосудистых смертей менее 225 у мужчин и менее 175 у женщин на каждые 100 тыс. населения (по данным Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ); рис. 1 [2]. Россия (согласно статистике ВОЗ в 2012 г.) имела (и эта особенность сохраняется в 2016 г.) высокие показатели СССР: 450 и более на 100 тыс. для мужчин или 350 и более на 100 тыс. для женщин, что позволило отнести ее к странам очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. Для примера, во Франции – стране низкого ССР в 2012 г. – СССР в целом составляла 86 случаев на 100 тыс. населения.

Обследование 2 003 099 москвичей в 2013 г. показало, что только 34,7% имели низкий или умеренный ССР по шкале SCORE, остальные 65,3% были отнесены к категории высокого и очень высокого ССР. В связи с этим, особенно в России, остро стоит вопрос совершенствования профилактической страте-

гии посредством как немедикаментозных методов (изменения образа жизни), так и назначения эффективных лекарственных средств.

В эпидемиологических исследованиях высокая смертность от ССЗ атеросклеротического генеза имела в странах с повышенными уровнями холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у населения [4]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология ССЗ в регионах РФ), частота гиперлипидемии у лиц трудоспособного возраста (25–64 года) в разных регионах России достигает 58,4% [5]. При этом у 27% пациентов выявляется «умеренное» (>3,4 ммоль/л) повышение ХС ЛПНП, а у 20,6% – «выраженное» (>4,2 ммоль/л) повышение ХС ЛПНП, из них у 7,7% пациентов с ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л требуется исключение семейной гиперхолестеринемии [6].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования с гиполипидемическими вмешательствами немедикаментозного и медикаментозного характера, а также генетические исследования с менделевской рандомизацией стали фундаментом в понимании ключевой роли ЛПНП в формировании атеросклероза в артериях (т.е. липидной теории атеросклероза) и явились основой современных международных и российских рекомендаций по контролю уровня липидов и липопротеидов в крови [7–10].

Установлено, что снижение уровня ХС ЛПНП положительно влияет на риск развития сердечно-сосудис-

Таблица 1. Классификация гиполипидемической терапии (мг) согласно интенсивности снижения уровня ХС ЛПНП

Низкая интенсивность ↓ХС ЛПНП на <30%	Умеренная интенсивность ↓ХС ЛПНП на 30–49%	Высокая интенсивность ↓ХС ЛПНП на 50–60%	Очень высокая интенсивность ↓ХС ЛПНП на >60%
Симвастатин 10 Правастатин 10–20 Ловастатин 10–20 Флувастатин 40 Питавастатин 1	Аторвастатин 10–20 Розувастатин 5–10 Симвастатин 20–40 Правастатин 40 Ловастатин 40 Флувастатин 80 Питавастатин 2–4	Аторвастатин 40–80 Розувастатин 20–40	Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами: Аторвастатин 40–80 Розувастатин 20–40
<i>Эзетимиб 10</i>	Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами: Симвастатин 10 Правастатин 20 Ловастатин 20 Флувастатин 40 Питавастатин 1	Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами: Симвастатин 20–40 Правастатин 40 Ловастатин 40 Флувастатин 80 Питавастатин 2–4 Аторвастатин 10–20 Розувастатин 5–10	

стных событий независимо от механизма ХС-снижающего средства. При снижении концентрации ХС ЛПНП на каждый ммоль/л под воздействием разных гиполипидемических средств можно ожидать снижения относительного риска (ОР) появления ИБС на 21% (ОР 0,79; 95% доверительный интервал – ДИ 0,76–0,81): от 24% на фоне приема ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) и 21% на статинах (ОР 0,79; 95% ДИ 0,77–0,81) до 19% на терапии эзетимибом (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89) [7].

Сегодня имеется единое мнение, что статины – препараты первого выбора в лечении липидных нарушений: при гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии или изолированном снижении ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [8–10]. Выраженность снижения уровня ХС ЛПНП на статинах варьирует и определяется выбранной дозой. При этом ХС-снижающий эффект, полученный на конкретной дозе статина, не зависит от исходной концентрации ХС ЛПНП, он сопоставим среди лиц с наличием или отсутствием ССЗ [11, 12].

Каждое гиполипидемическое средство, включая статины, имеет свой предел в степени снижения уровня ХС ЛПНП (табл. 1) [8]. В исследовании VOYAGER (an individual patient data meta-analysis Of statin therapY in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) у 32 258 пациентов из 37 клинических исследований оценивалась индивидуальная вариабельность снижения уровня ХС ЛПНП на разных дозах статинов (аторвастатина 10–80 мг, розувастатина 5–40 мг, симвастатина 10–40 мг), применяемых в реальной клинической практике [13].

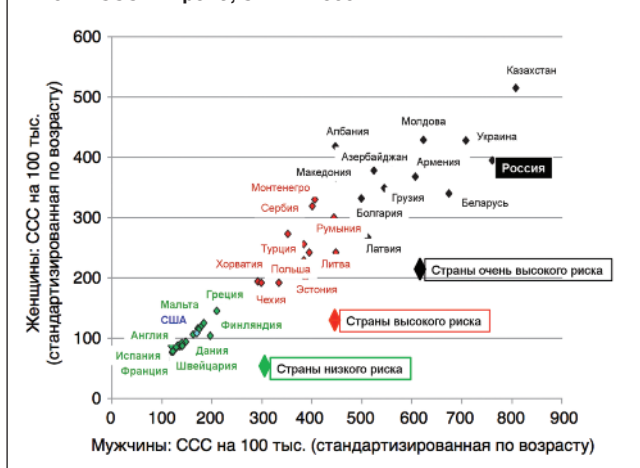
Наименьший процент снижения ХС ЛПНП (28,4%) был на терапии симвастатином в дозе 10 мг, а наибольшее снижение (на 55,5%) – на приеме розувастатина в дозе 40 мг (табл. 2). Аторвастатин в дозах 10–80 мг обеспечивал снижение уровня ХС ЛПНП от 35,7 до 49,2%, а розувастатин на дозах 5–40 мг – от 41,4 до 55,5%. При этом эффект снижения ХС ЛПНП на 80 мг аторвастатина оказался сопоставимым с эффектом приема 20 мг розувастатина.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) LUNAR (The Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with Rosuvastatin study) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) эффективность 40 мг розувастатина в снижении уровня ХС ЛПНП превышала таковую при приеме 80 мг аторвастатина: через 12 нед снижение ХС ЛПНП составило 46,8% vs 42,7% соответственно ($p=0,02$) [14]. Повышение концентрации ХС ЛПВП и его апопротеина А₁

Таблица 2. Средний процент (M±SD) снижения уровня ХС ЛПНП на фоне приема разных доз статинов (данные исследования VOYAGER) [13]

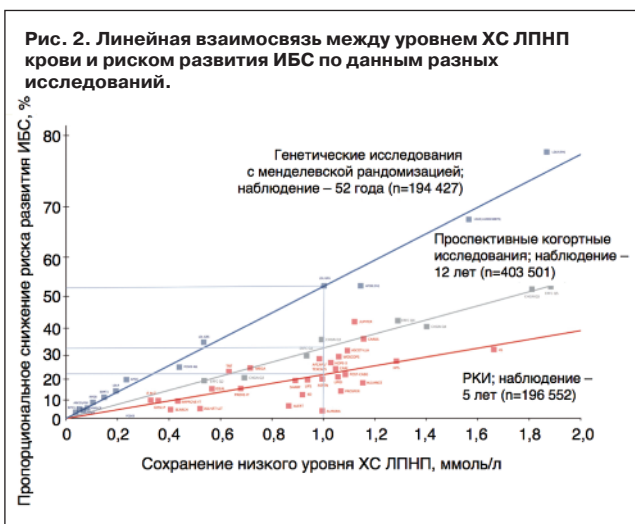
Статин/дозы, мг	Число пациентов	Среднее снижение ХС ЛПНП (±SD)
Аторвастатин		
10	7804	-35,7% (16,0)
20	3896	-43,1% (14,5)
40	1324	-47,9% (13,8)
80	2070	-49,2% (17,3)
Розувастатин		
5	668	-41,4% (12,8)
10	11 650	-43,5% (17,9)
20	3551	-49,4% (17,5)
40	2981	-55,5% (14,8)
Симвастатин		
10	165	-28,4% (13,8)
20	2923	-33,5% (15,8)
40	542	-40,3% (13,0)

Рис. 1. ССС в Европе, США и России.



также было достоверно большим на 40 мг розувастатина (на 11,9% и 10,1% соответственно), чем на 80 мг аторвастатина (5,6% и 4,2%, сравнение между группами $p<0,001$). В этом исследовании у больных с ОКС гипохолестеринемический эффект 20 мг розувастатина был сопоставим с 80 мг аторвастатина, но при этом доза 20 мг розувастатина в большей степени увеличивала концентрацию антиатерогенного

Рекомендации	Очень высокий ССР	Высокий ССР	Низкий или умеренный ССР
Целевой уровень ХС ЛПНП			
Рекомендации европейских сообществ [9]	<1,8 ммоль/л или ↓ на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 1,8–3,5 ммоль/л	<2,6 ммоль/л или ↓ на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 2,6–5,2 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
Рекомендации российских сообществ [10]	<1,5 ммоль/л или ↓ на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 1,5–3,5 ммоль/л	<2,5 ммоль/л или ↓ на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 2,6–5,0 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
Класс рекомендаций	I	I	IIa
Уровень доказательств	B	B	C



ХС ЛПВП (на 9,7%, $p < 0,01$) и апопротеина A₁ (на 10,3%, $p < 0,01$).

Крупный метаанализ СТТ (Cholesterol Treatment Trialists) с включением 170 тыс. пациентов из 26 РКИ показал, что каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на терапии статинами сопровождается уменьшением всех случаев смертности на 10%, смерти от ИБС – 20%, риска основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – 23% и инсульта – 17% [11]. Доказано, что уменьшение риска развития серьезных ССО как в первичной, так и во вторичной профилактике при снижении уровня ХС ЛПНП в крови зависит от дозы статина и не связано с другими факторами риска (ФР). Между снижением уровня ХС ЛПНП на терапии статинами, в том числе в комбинации с другими гиполипидемическими средствами (эзетимибом, ингибиторами PCSK9), и предупреждением развития ССО имеется прямолинейная зависимость (данные метаанализов, эпидемиологических, проспективных когортных исследований и генетических с менделевской рандомизацией); рис. 2 [7].

В современных рекомендациях именно коррекция уровня атерогенного ХС ЛПНП рассматривается в качестве первичной цели любого гиполипидемического воздействия (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Судить об эффективности гиполипидемической терапии у конкретного пациента рекомендуется по достижению целевого уровня ХС ЛПНП, соотносимого с индивидуальной величиной ССР. Как видно из табл. 3, в рекомендациях российских сообществ предлагается снижать концентрацию ХС ЛПНП у пациентов очень высокого (максимального) ССР до более низких значений, чем рекомендуют европейские эксперты [9, 10].

Принцип «чем ниже ХС ЛПНП, тем лучше»

Насколько обоснован клинический подход «чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем лучше» для снижения риска ССО? Является ли приемлемым предлагаемый переход к новой стратегии контроля ССР у пациентов с его экстремально высоким уровнем – снижать ХС ЛПНП ниже общепринятых сегодня целевых значений?

К группе очень высокого ССР в первую очередь относят пациентов с серьезными ССЗ и высоким риском их осложнений: ОКС, ИМ, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству или реконструктивными операциям на пораженных атеросклерозом коронарных, сонных и периферических артериях нижних конечностей, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт, с разными формами ИБС (стенокардия прогрессирующая, тяжелых функциональных классов, сочетающаяся с сахарным диабетом – СД, ФР или разными синдромами) [9, 10]. Для всех перечисленных пациентов определена новая тактика назначения гиполипидемической терапии – в высокоинтенсивном режиме (режиме высоких доз) с применением активных статинов: розувастатина 20–40 мг или аторвастатина 40–80 мг.

К группе очень высокого ССР относят и пациентов без клинических проявлений ССЗ (требующих проведения мер первичной профилактики), но страдающих СД в сочетании с поражением органов-мишеней или «большими» ФР (курением, гиперхолестеринемией, артериальной гипертонией), или имеющих хроническое заболевание почек с выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²), или с риском по шкале SCORE ≥ 10%.

Впервые идея применения высокоинтенсивной терапии у пациентов максимального ССР (в первую очередь у больных с ОКС) была апробирована в проспективном РКИ MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Substudy) [15]. Быстрое и выраженное снижение уровня ХС ЛПНП до 1,9 ммоль/л (это было ниже рекомендуемого в прошлом европейскими экспертами целевого значения ХС ЛПНП для этой группы – менее 2,5 ммоль/л) на максимальной дозе статина за 16 нед обеспечило снижение частоты развития первичной комбинированной конечной точки на 16% ($p = 0,048$) против плацебо.

В последующем РКИ PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) у больных с ОКС подтвердилось преимущество применения статина в максимальной дозе перед тактикой его назначения в умеренной дозе [16]. Высокоинтенсивная статинотерапия обеспечила снижение ХС ЛПНП до 1,6 ммоль/л и лучший клинический эффект

Таблица 4. Влияние на основные сердечно-сосудистые события статинов, назначаемых в режимах высокой или умеренной интенсивности, на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛПНП

Исходный ХС ЛПНП, ммоль/л	Статины		ОР (ДИ)	p
	режим высокой интенсивности	режим умеренной интенсивности		
События (ежегодно, %)				
<2,0	704 (4,6)	795 (5,2)	0,71 (0,52–0,98)	$\chi^2=2,04$ ($p=0,2$)
2,0 и <2,5	1189 (4,2)	1317 (4,8)	0,77 (0,64–0,94)	
2,5 и <3,0	1065 (4,5)	1203 (5,0)	0,81 (0,67–0,97)	
3,0 и <3,5	517 (4,5)	633 (5,8)	0,61 (0,46–0,81)	
≥3,5	303 (5,7)	398 (7,8)	0,64 (0,47–0,86)	
Всего	3837 (4,5)	1416 (5,3)	0,72 (0,66–0,78)	

(с дополнительным снижением основных ССО, включая смерть, на 16%). Последующий субанализ результатов исследования показал, что для пациентов с ОКС, относящихся к категории максимального ССР, снижение ХС ЛПНП до уровня 1,0 ммоль/л и менее имеет явные преимущества [17].

Метаанализ (СТТ, 2010 г.) РКИ со статинами продемонстрировал, что дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 0,51 ммоль/л к концу первого года на приеме высокой дозы статина (при сравнении со средней дозой – дозой умеренной интенсивности) дает добавочное снижение риска развития основных сердечно-сосудистых событий на 15% (95% ДИ 11–18, $p<0,0001$), смерти от ИБС или нефатального ИМ – 13% (95% ДИ 7–19, $p<0,0001$), потребности в коронарной реваскуляризации – 19% (95% ДИ 15–24, $p<0,0001$) и ишемического инсульта – 16% (95% ДИ 5–26, $p=0,005$) [11].

Метаанализ S.Boekholdt и соавт. 2014 г., включающий РКИ со статинами, обозначил другой благоприятный порог снижения ХС ЛПНП <1,3 ммоль/л, достижение которого приводило к более выраженному уменьшению риска развития основных ССО (на 56%), основных коронарных (на 53%) и церебральных (на 64%) событий при сравнении с эффектом ХС ЛПНП в диапазоне 1,29–1,94 ммоль/л (среднее значение 1,6 ммоль/л, соотносимое с данными исследования PROVE IT-TIMI 22), в котором снижение рисков составляло 49%, 47% и 53% соответственно [18]. На основании исследований с клиническими исходами, в которых ХС ЛПНП снижался ниже 1,3 ммоль/л, было продемонстрировано, что **не существует уровня ХС ЛПНП, после которого польза от его снижения исчезает.**

Это отчетливо доказало и последнее крупное РКИ FOURIER (Further Cardiovascular Outcome Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk trial) [19]. У больных очень высокого ССР (ИБС и ее эквиваленты) подтвердилась клиническая целесообразность снижения ХС ЛПНП до 0,78 ммоль/л, уровня ниже рекомендуемого сегодня, у 42% пациентов ХС ЛПНП был экстремально низким – менее 0,65 ммоль/л после агрессивной комбинированной гиполипидемической терапии. **Итак, стремление к достижению более низких уровней атерогенного ХС ЛПНП, чем принято сегодня, у пациентов максимального ССР позволяет стабилизировать болезнь и достоверно уменьшить остаточный риск.**

Исходно «практически нормальный» или даже низкий уровень ХС ЛПНП у пациентов очень высокого и высокого ССР не является основанием для назначения статинов в режиме высокой интенсивности. Установлено, что статины проявляют свои благоприятные кардиопротективные и профилактические

эффекты при любых исходных значениях ХС ЛПНП, в том числе и при низких, но высокоинтенсивная терапия имеет явные преимущества перед терапией умеренного режима (табл. 4) [11].

Вопрос, до какого уровня необходимо снижать ХС ЛПНП в первичной профилактике, очевидно, будет обсуждаться в последующие годы. Основанием для этого явились результаты РКИ JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), где 65% пациентов достигали уровня ХС ЛПНП <1,3 ммоль/л на 20 мг розувастатина в течение 2-летнего приема [20]. Исходно в исследование включались мужчины 50 лет и старше и женщины 60 лет и старше ($n=17\ 802$) с уровнем ХС ЛПНП <3,4 ммоль/л (среднее значение 2,79 ммоль/л) и повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) ≥2 мг/л без ССЗ и эквивалентов ИБС в анамнезе. Пациенты на розувастатине достигали уровень ХС ЛПНП 1,4 ммоль/л (снижение было на 50%, и это ниже рекомендуемого в первичной профилактике), концентрация СРБ снижалась до значения 2,2 мг/л (на 37%). Это сочеталось со значимым снижением первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульта, реваскуляризации и нестабильной стенокардии) на 44% ($p<0,0001$), всех ИМ – 54% ($p=0,0002$) и инсультов – 48% ($p=0,002$), потребности в реваскуляризации миокарда – 46% ($p=0,0001$) и риска смерти от любой другой причина – 20% ($p=0,02$; это лучший результат в первичной профилактике).

Разделение пациентов на группы в зависимости от снижения уровня ХС ЛПНП показало, что процент снижения ХС ЛПНП напрямую связан с появлением первого сердечно-сосудистого события: при снижении ХС ЛПНП на 50% и более скорость его появления составила 4,8 на 1000 человек/лет (ОР 0,41; 95% ДИ 0,29–0,58), при снижении менее 50% – 6,7 (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44–0,83), при отсутствии динамики ХС ЛПНП – 9,2 (ОР 0,86; 95% ДИ 0,50–1,49) и на плацебо – 11,2 (ОР 1,00) [21].

Полученные в РКИ JUPITER результаты демонстрируют большую полезность в предупреждении развития сердечно-сосудистых событий в первичной профилактике при достижении более низкого, чем принято, целевого уровня ХС ЛПНП: ОР развития первичной клинической точки на терапии розувастатином в дозе 20 мг составил в группе ХС ЛПНП <1,3 ммоль/л 0,35 (95% ДИ 0,25–0,49) и в группе ХС ЛПНП >1,3 ммоль/л 0,76 (95% ДИ 0,57–1,00); $p<0,0001$ между группами; ОР развития ИМ/инсульт/ССС – 0,26 (95% ДИ 0,16–0,43) и 0,78 (95% ДИ 0,55–1,12) соответственно ($p<0,0001$); ОР развития всех случаев смерти 0,54 (95% ДИ 0,37–0,78) и 1,15 (95% ДИ 0,53–1,58) соответственно ($p=0,0004$) [22].

Таблица 5. Характеристика атеромы в зависимости от уровня ХС ЛПНП на терапии статинами

Параметры	ХС ЛПНП < 1,3 ммоль/л (87 бляшек)	ХС ЛПНП 1,3–1,8 ммоль/л (81 бляшка)	ХС ЛПНП 1,8–2,5 ммоль/л (117 бляшек)	ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л (130 бляшек)	p
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,03±0,14	1,59±0,13	2,18±0,21	3,41±0,67	0,001
Характеристика атеромы					
Фиброзные бляшки, n (%)	45 (51,7)	35 (43,2)	26 (22,2)	16 (12,3)	0,01
Бляшки с высоким содержанием липидов, n (%)	42 (48,2)	46 (56,7)	91 (77,7)	114 (87,6)	0,01
Микроструктура атеросклеротических бляшек (n=293)					
Толщина фиброзной покрышки, мкм	139,9±93,9	103,1±66,4	92,5±48,5	92,1±47,8	0,001
Количество фиброатероматозных бляшек с тонкой покрышкой	2/42 (4,7)	4/46 (8,6)	15/91 (16,4)	29/114 (25,4)	0,01
Разрывы бляшки, n (%)	1/42 (2,3)	2/46 (4,3)	7/91 (7,6)	12/114 (10,5)	0,17
Тромбы, n (%)	0/42 (0,0)	1/46 (2,1)	2/91 (2,1)	3/114 (2,6)	0,18

Статины, уровень ХС ЛПНП и состояние атеромы

Исследования с внутрисосудистым ультразвуком у пациентов, принимавших статины, показали прямую линейную связь между уровнем ХС ЛПНП и изменениями в коронарных артериях (КА). Установлено, что прогресс атеромы в КА может быть приостановлен при достижении уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л [23]. Лучший клинический эффект, достигаемый на фоне выраженного снижения ХС ЛПНП, соотносится с большим процентом снижения объема атеромы. В исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) были доказаны преимущества высокоинтенсивной терапии в приостановлении развития атеромы в КА, а проведенный регрессивный анализ показал, что на каждые 10% снижения уровня ХС ЛПНП (или на 0,39 ммоль/л) атерома уменьшалась в объеме на 1% [24].

Y.Kataoka и соавт. у больных с ИБС оценивали морфологические особенности необструктивных бляшек (перекрывающих просвет КА на 20–70%) посредством оптической когерентной томографии (Frequency-Domain Optical Coherence Tomography) при достижении разных уровней ХС ЛПНП на терапии статинами [25]. У пациентов с ХС ЛПНП <1,3 ммоль/л чаще встречались фиброзные бляшки с утолщенной покрышкой и реже (практически в 5 раз) – «нестабильные» фиброатероматозные бляшки (табл. 5). Известно, что именно фиброатероматозные бляшки, характеризующиеся большим липидным ядром и тонкой фиброзной покрышкой, чаще склонны к разрыву и являются причиной инициации ОКС [26, 27]. Проведенный в исследовании многофакторный регрессивный анализ подтвердил зависимость толщины фиброзной покрышки атеромы от достигаемого на терапии уровня ХС ЛПНП (p=0,009) и приема высокой дозы статина (p=0,003).

Известно, что высокая доза статина лучше моделирует уровень ХС ЛПНП и процессы воспаления в атероме. В исследованиях показана связь повышенного уровня СРБ – маркера воспаления с риском развития ССО: увеличение уровня СРБ на 1 стандартное отклонение сопровождалось повышением риска развития всех сердечно-сосудистых событий на 28% (p=0,02) и серьезных ССО – на 42% (p=0,05) [28]. Исследование JUPITER, выполняемое в рамках первичной профилактики, подтверждает этот факт и демонстрирует наилучшие успехи в снижении риска развития ССО на терапии низких уровней ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и СРБ <2 мг/л (ОР 0,35; 95% ДИ 0,23–0,54) [20].

Доказательства антиатеросклеротической активности розувастатина были получены в РКИ METEOR (Measuring effects on intima media thickness: an evaluation of rosuvastatin), в котором оценивали влияние двухлетнего приема 40 мг розувастатина на субклиническое течение атеросклероза в сонных артериях (СА) у пациентов (n=984) с умеренно повышенным уровнем ХС ЛПНП и толщиной комплекса интима–медиа СА по данным ультразвукового исследования в В-режиме в пределах 1,2–3,5 мм [29]. После лечения розувастатином изменение максимальной толщины комплекса интима–медиа во всех 12 сегментах СА было -0,0014 мм/год против 0,0131 мм/год в группе плацебо (разница 0,0145 мм/год, p<0,001), в сегменте общей СА -0,0038 мм/год против 0,0084 мм/год на плацебо (разница 0,0122, p<0,001), что указывало на замедление прогрессирования атеросклероза. Такие изменения происходили на фоне падения уровня ХС ЛПНП на 48,8% и повышения концентрации ХС ЛПВП на 8% и его основного апопротеина A₁ – на 6,7%. Результаты исследования METEOR доказали целесообразность активного назначения статина уже на стадии зарождения атеросклеротической бляшки как возможного пути предупреждения клинической манифестации болезни и сокращения числа пациентов с максимальным ССР в будущем.

Важная особенность в действии розувастатина – увеличивать уровень ХС ЛПВП в крови и его основного апопротеина A₁ – выявлялась не только в исследовании METEOR, но и других РКИ. Например, в исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) розувастатин в дозах 20 мг и 40 мг продемонстрировал достоверно большее увеличение апопротеина A₁ (на 8,8%) при сравнении с аторвастатином в дозах 40 мг и 80 мг (3,3% и 0,1%) [30].

Post hoc analysis-исследования GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound), в которое входили пациенты максимального ССР, показал, что низкий уровень апопротеина A₁ (наряду с исходно повышенным уровнем гликированного гемоглобина и систолического артериального давления – САД) – важный детерминант прогрессирования атеромы [31].

Сохранение пожизненного низкого ССР и роль статинов

V.Ference и соавт. продемонстрировали, что у лиц с генетически обусловленным низким уровнем ХС ЛПНП (например, мутацией генов проконвертазы PCSK9 rs2479409, транспортеров ABCG5/8 rs4299376 и др.) риск развития ССЗ в течение всей жизни досто-

верно ниже, чем у пациентов, получавших статины [32]. В этой связи активно обсуждается вопрос: **имеет ли смысл длительно (постоянно) в течение жизни поддерживать уровень ХС ЛПНП на низких значениях?**

Определенные ответы были получены в рамках наблюдательного исследования (в течение 15 лет) после завершения основной части (в течение 4,9 года) РКИ WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), проводимого в рамках первичной профилактики с применением правастатина против плацебо [33]. Общий период наблюдения за пациентами составил 20 лет, при этом оценивались риск развития ИБС и основные ССО. Исходно в исследование были включены 6595 мужчин в возрасте 45–65 лет (средний возраст 55 лет) без ССЗ с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4 ммоль/л (средний уровень ХС ЛПНП 4,96 ммоль/л). В зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП пациенты разделялись на две группы: с ХС ЛПНП $< 4,9$ ммоль/л ($n=2969$; средний ХС ЛПНП 4,6 \pm 0,16 ммоль/л) и уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л ($n=2560$; средний ХС ЛПНП 5,3 \pm 0,31 ммоль/л).

Результаты post-hoc analyses WOSCOPS показали, что 2500 мужчин с уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л без исходных ССЗ через 20 лет имели в 2 раза выше риск развития сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с более низкими значениями ХС ЛПНП. У пациентов, исходно рандомизированных в группу правастатина, через 20 лет риск смерти от ИБС снижался на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,94, $p=0,011$), ССС – 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,96, $p=0,015$) и всех случаев смерти – 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,80–0,96, $p=0,005$). Но наиболее выраженные благоприятные клинические эффекты выявлялись у пациентов с исходно высоким ХС ЛПНП ($\geq 4,9$ ммоль/л): снижение риска смерти от ИБС у них составило 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54–0,95, $p=0,020$), ССС – 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,93, $p=0,009$) и всех случаев смерти – 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,94, $p=0,004$). Полученные результаты подтверждают данные о пользе снижения высокого уровня ХС ЛПНП в первичной профилактике не только в течение короткого периода времени (5 лет), но и в течение длительного (15 лет) времени. Они подтверждают важность инициации терапии статинами у пациентов в первичной профилактике без дополнительных ФР, но с изолированным высоким уровнем ХС ЛПНП ($\geq 4,9$ ммоль/л), а также свидетельствуют о полезности инициации терапии статинами при уровне ХС ЛПНП ≥ 4 ммоль/л.

Данные анализа Фремингемской когорты показали, что даже длительность экспозиции умеренно повышенного уровня ХС ЛПНП является строгим предиктором будущих ССЗ: у лиц до 55 лет вероятность развития ИБС в 4 раза выше при повышенном ХС ЛПНП, сохраняющемся в течение 11–20 лет, по сравнению с теми, у которых уровень ХС длительно оставался в пределах нормы [7].

У 102 773 человек из 14 проспективных РКИ, для каждого из которых был определен генетический код (наличие 45 генетических полиморфизмов, связанных с уровнем ХС ЛПНП, и 33 полиморфизмов для АД), была показана польза влияния длительного снижения уровня ХС ЛПНП на риск развития ССЗ и их осложнений (ХС ЛПНП в референсной группе составил 3,47 ммоль/л и САД – 128,1 мм рт. ст.) [34]. При снижении только ХС ЛПНП на 0,31 ммоль/л (снижение САД 0,2 мм рт. ст.) снижение риска произошло на 24% (ОР 0,758; 95% ДИ 0,715–0,804), а при снижении только САД на 3 мм рт. ст. (снижение ХС ЛПНП на

0,3 мг/дл) – на 18% (ОР 0,821; 95% ДИ 0,779–0,865), в то же время комбинированный эффект снижения ХС ЛПНП (на –0,32 ммоль/л) и САД (на –3,1 мм рт. ст.) обеспечивает кумулятивное снижение риска ССЗ и ССО на 46% (ОР 0,542; 95% ДИ 0,509–0,577). Итак, длительная экспозиция более низкого уровня ХС ЛПНП (на 1 ммоль/л или 38 мг/дл) и САД (на 10 мм рт. ст.), связанная со снижением риска основных сосудистых событий на 86%, является потенциально предупреждающей.

Очевидно, что долгосрочное сохранение уровня ХС ЛПНП на низких значениях влияет на последующую траекторию развития ИБС и обеспечивает длительное поддержание ССР в диапазоне низкого. Сохранение низкой концентрации ХС ЛПНП в течение более длительного периода (в перспективе в течение жизни), чем в традиционных РКИ (в среднем 5 лет), обеспечит большее снижение риска развития ССЗ, чем соотношение: 1% снижения ХС ЛПНП – 1% уменьшения риска развития ИБС.

Проблема непрерывного приема гиполипидемических препаратов – важная для клинической практики, поскольку доказано нарастание эффекта такой терапии с течением времени. Так, пропорциональное снижение риска ССО (на каждый ммоль/л снижения ХС ЛПНП) на терапии статинами умеренными дозами (против их неприменения) в течение первого года небольшое (ОР 0,91), но на втором году эффект возрастает до 22% (ОР 0,78) и в дальнейшем увеличивается на 24% (ОР 0,76) в течение каждого последующего года ($p < 0,0001$ различия между 1 и ≥ 5 годами приема статина) [11].

Зависимость профилактического эффекта от времени приема гиполипидемического средства прослеживается и в последнем исследовании FOURIER [19]. На фоне высокоинтенсивной комбинированной гиполипидемической терапии снижение первичной клинической точки (ССС, ИМ, инсульт, госпитализация из-за нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации) увеличивалось от 12% в течение первого года (ОР 0,88; 95% ДИ 0,80–0,97) до 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89) в последующие годы, вторичной точки (ССС, ИМ или инсульта) – от 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96) до 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,66–0,85), риска развития ИМ – от 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,94) до 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,55–0,77), коронарной реваскуляризации – от 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96) до 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,63–0,82).

У пациентов высокого и очень высокого ССР лучше начинать гиполипидемическую терапию (старт со статинов) как можно раньше. Эта стратегия может помочь сохранить низкий ССР в течение жизни.

Безопасность низких уровней ХС ЛПНП и высоких доз статинов

В настоящее время показано, что статины хорошо переносятся большинством пациентов. Возникающие на статинах нежелательные явления (НЯ) хорошо известны и документированы в литературе [35]. Прием статинов не приводит к повышенному риску развития патологии лечения в связи с возможным повышением активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, не провоцирует развитие онкологических заболеваний, болезни Альцгеймера, геморрагического инсульта, панкреатита, клинически значимого снижения уровня тестостерона и других половых гормонов [36, 37].

Таблица 6. JUPITER: переносимость в подгруппах с разным ХС ЛПНП на фоне приема розувастатина 20 мг (частота НЯ на 100 тыс. человеко-лет) [22]

Точки	Уровень ХС ЛПНП		p
	≥1,3 ммоль/л (n=4000)	<1,3 ммоль/л (n=4154)	
Миалгия	317	326	0,49
Мышечная слабость	43	30	0,11
Рабдомиолиз/миопатия/миозит	3	7	0,56
Патология со стороны скелетно-мышечной системы	1489	1691	0,23
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	980	1142	0,32
Печеночные нарушения	71	108	0,27
Нарушения со стороны почек	344	439	0,30
Расстройства нервной системы	628	720	0,60
Периферическая нейропатия	18	20	0,72
Болезнь Паркинсона	5	8	0,63
Психологические расстройства	307	296	0,23
Депрессия	103	83	0,01
Когнитивные нарушения	21	12	0,041
Рак	128	131	0,36
СД	105	151	0,70

Розувастатин – синтетический статин [38]. Его высокая гипохолестеринемическая активность связана с сильным ингибированием активности ХС 3-гидрокси-3-метил-коэнзим-А-редуктазы (до 90%), прежде всего в гепатоцитах. Высокая гепатоселективность розувастатина – это желательное свойство любого статина, поскольку печень играет важную роль в метаболизме атерогенных липопротеидов. Клинически значимое повышение активности аланинаминотрансферазы (более чем в 3 раза от верхних границ нормы) отмечено у 0,1% пациентов на розувастатине (10–80 мг) против 0,5% пациентов на аторвастатине (10–80 мг) или 0,3% пациентов на симвастатине (10–40 мг) [39].

Розувастатин в отличие от других статинов (кроме правастатина) – это гидрофильная молекула [38]. Поэтому он в своем действии менее селективен к другим периферическим тканям. Розувастатин в меньшей степени подавляет синтез ХС в миоцитах скелетных мышц, чем липофильные статины (аторвастатин, симвастатин), он активно не проникает внутрь клетки через ее мембрану путем пассивной диффузии, как это делают липофильные статины. Однако розувастатин активнее, чем другие статины, связывается с белком-транспортёром ОАТР-С, доставляющим его в печень, где он включается в метаболизм. В итоге у розувастатина меньший потенциал патологического влияния на мышцы. Миопатия, проявляемая мышечными симптомами и повышением активности креатинфосфокиназы в 10 раз и более от верхних границ нормы, в исследованиях с розувастатином развивалась редко (<0,1%). Встречаемость рабдомиолиза на фоне рекомендуемых доз розувастатина (5–40 мг) также очень низкая (<0,01%).

В отличие от других статинов розувастатин практически не взаимодействует с системой цитохрома P450 (и его изоферментом 3A4), через которую метаболизируются многие лекарства, поэтому вероятность повышения его концентрации в крови и развитие НЯ при взаимодействии с большинством препаратов (противогрибковыми, антигистаминными, противоязвенными, антибиотиками, антидепрессантами, сердечными гликозидами и т.д.) снижается [38].

Нет доказательств, что достижение низких уровней ХС ЛПНП в течение статинотерапии увеличивает риск появления НЯ. В исследовании JUPITER среди пациентов, достигших уровней ХС ЛПНП<1,3 ммоль/л на розувастатине 20 мг, не было отмечено увеличения симптомов миалгии, мышечной слабости или миопатии при сравнении с пациентами, не достигавшими этой цели (табл. 6). Со снижением ХС ЛПНП не увеличилась частота развития СД (p=0,06), а депрессия (p=0,005) и рак кишечника (p=0,04), напротив, встречались реже по сравнению с плацебо [22].

Заключение

Основная цель интенсификации гиполипидемической терапии для пациентов экстремально высокого риска – это получение максимальной клинической пользы за счет адекватного снижения уровня ХС ЛПНП у большинства пациентов, быстрого достижения цели ХС ЛПНП (имеются доказательства пользы достижения более низких уровней ХС ЛПНП<1,5 ммоль/л), длительного (лучше в течение жизни) поддержания низкого уровня ХС ЛПНП и ССР. Анализ качества оказания медицинской помощи в реальной практике указывает на парадоксальную ситуацию, когда в группах пациентов очень высокого и высокого риска лечение статинами проводится менее интенсивно, а уровень ХС ЛПНП контролируется очень плохо.

Сегодня настало время, когда статины должны стать ядром комплексной терапии пациентов очень высокого и высокого ССР. Оригинальный розувастатин (Крестор®), отличающийся своими фармакологическими свойствами, высокой ХС-снижающей активностью и положительным влиянием на другие липидные факторы, имеет обширную базу доказательств эффективности и безопасности. Это уникальная программа GALAXY, включающая 28 РКИ с участием 68 тыс. пациентов из 57 стран. Благодаря всестороннему изучению препарат продемонстрировал благоприятное влияние на прогноз (в исследовании JUPITER снижение общей смертности составило 20% – это уникальный результат в первичной профилактике!) и хороший профиль переносимости у пациентов высокого и очень высокого ССР.

Литература/References

- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37: 3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ebw334
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
- World Health Organisation. WHO Global Health Repository. Cardiovascular diseases, deaths per 100 000. 2016. Data by country. <http://apps.who.int/gbo/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>
- Keys A, Menotti A, Aravanis C et al. Seven Countries Study. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13 (2): 141–54.
- Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016; 19 (1): 15–23. / Metel'skaia VA, Sbal'nova SA, Deev AD. i dr. Analiz rasprostranennosti pokazatelei, kharakterizuiushchikh aterogennost' spektra lipoproteinov, u zbiteliei Rossiiskoi Federatsii (po dannym issledovaniia ESSE-RF). *Profilakticheskaia meditsina*. 2016; 19 (1): 15–23. [in Russian]
- Мешков АН, Еришова АИ, Деев АД, и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 4: 62–7. / Mesbkov AN, Ersbova AI, Deev AD. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniia ESSE-RF. Raspredelenie pokazatelei lipidnogo spektra u muzhchin i zhenщин трудоспособного возраста v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia ESSE-RF za 2012–2014 gg. *Kardiovaskuliarnaiia terapiia i profilaktika*. 2017; 4: 62–7. [in Russian]
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
- Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1 – Full Report. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 129–69.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ebw272
- Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3 (28): 5–22. / Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM. i dr. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroz. Rossiiskie rekomendatsii. VI pere-smotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3 (28): 5–22. [in Russian]
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
- Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61.
- Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J – Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2: 212–7.
- Pitt B, Loscalzo J, Monyak J et al. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol* 2012; 109: 1239–46.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–8.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1411–6.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events A Meta-Analysis of Statin Trials. *JACC* 2014; 5: 485–94.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca EAH et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
- Ridker PM, Mora S, Rose L, on Behalf of the JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37: 1373–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ebw046
- Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin The JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1666–75. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.082
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–87.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
- Kataoka Y, Hammadab M, Puri R et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2015; 242: 490–5.
- Falk E, Nakano M, Bentzon JF et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013; 34: 719–28.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–75.
- Puri R, Nissen SE, Libby P et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. *Circulation* 2013; 128: 2395–403.
- Crouse III JR, Raichlen JS, Evans GW et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–53.
- Jones PH, Hummingbake DB, Ferdinand KC et al., for the Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin (STELLAR) Study Group. Effects of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoproteins, and Lipid Ratios in

- Patients with Hypercholesterolemia: Additional Results from the STELLAR Trial. Clin Ther* 2004; 26: 1388–99.
31. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. *The GLAGOV randomized clinical trial. JAMA* 2016; 316: 2373–84.
 32. Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631–9.
 33. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL et al. LDL-Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men with Primary Elevations of LDL-Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses from the WOSCOPS 5-year Randomised Trial and 20-year Observational Follow-Up. *Circulation* 2017; 136: 1876–91.
 34. Ference B. A naturally randomized trial comparing the effect of long-term exposure to LDL-C, lower SBP, or both on the risk of cardiovascular disease. *European Society of Cardiology Congress 2016; August 29, 2016; Rome, Italy. Abstract 3163.*
 35. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60716-8
 36. McGuinness B, O'Hare J, Craig D et al. Cochrane review on 'Statins for the treatment of dementia'. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28 (2): 119–26.
 37. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a metaanalysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43 (8): 2149–56.
 38. White CM. A reviews of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 963–70.
 39. Cheng WM. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clin Ther* 2004; 26: 1368–87.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru