

Статины в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Возможности розувастатина

М.Г. Бубнова^{✉1}, М.Ю. Ильченко², П.А. Лебедев³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Самарской области», Самара, Россия;

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аннотация

В статье обсуждаются современные принципы гиполипидемической терапии и подходы к ее назначению с позиции величины сердечно-сосудистого риска. Дана характеристика групп пациентов с разной величиной сердечно-сосудистого риска (от низкого до высокого) в первичной профилактике, обозначены целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности, которых следует достигать при назначении современной гиполипидемической терапии. Представлены клинические эффекты статинов в первичной профилактике. Обсуждены клинические результаты двух крупных исследований с применением розувастатина, изменивших подходы к назначению статинов в первичной профилактике. Даны результаты анализов многолетнего наблюдения за пациентами в первичной профилактике после завершения рандомизированных клинических исследований. Обозначены подходы к приему статинов в распространении новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, статины, розувастатин, первичная профилактика

Для цитирования: Бубнова М.Г., Ильченко М.Ю., Лебедев П.А. Статины в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Возможности розувастатина. CardioSomatika. 2021; 12 (2): 110–118. DOI: 10.26442/22217185.2021.2.200859

REVIEW

Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. Rosuvastatin capabilities

Marina G. Bubnova^{✉1}, Marianna Yu. Ilchenko², Petr A. Lebedev³

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Samara Region, Samara, Russia;

³Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

The article discusses the modern principles of lipid-lowering therapy and approaches to its administration in terms of levels of cardiovascular risk. The characteristics of groups of patients with different levels of cardiovascular risk (from low to high) in primary prevention are given. The article defines the target levels of low-density lipoprotein cholesterol, which should be achieved with the modern lipid-lowering therapy. The clinical effects of statins in primary prevention are presented. The clinical results of two large studies of rosuvastatin that have changed the approach to statin prescribing in primary prevention are discussed. The article presents the results of the analysis of long-term follow-up of patients in the primary prevention after the completion of randomized clinical studies. Approaches to the use of statins for novel coronavirus infection are considered.

Keywords: lipid-lowering therapy, statins, rosuvastatin, primary prevention

For citation: Bubnova MG, Ilchenko MYu, Lebedev PA. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. Rosuvastatin capabilities. CardioSomatics. 2021; 12 (2): 110–118. DOI: 10.26442/22217185.2021.2.200859

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ГХС – гиперхолестеринемия

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОР – относительный риск

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССС – сердечно-сосудистая смертность

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФР – фактор риска

ХС – холестерин

Основными достижениями превентивной кардиологии как стратегии популяционного воздействия на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) следует считать:

1) идентификацию факторов риска (ФР) с целью их устранения и доказанность эффективности подхода, обосновывающего концепцию здорового образа жизни;

2) разработку инструментов стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР);

3) убедительные доказательства эффективности долговременной терапии статинами у больных с гиперхолестеринемией (ГХС) без сопутствующих ССЗ, но с ФР (например, с артериальной гипертензией) или повышенным уровнем маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ) при разном профиле ССР. Без преувеличения следует сказать, что превентивная кардиология держится на этих трех китах, и ее возможности повлиять на заболеваемость и смертность от ССЗ определяются тем, насколько эффективно используется каждое из этих направлений.

В соответствии с данными исследования по глобальному бремени заболеваний (Global burden of disease, 2015) ССЗ ответственны за 1/3 смертности в мире [1]. При ССЗ доминируют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульты. Распространенность этих заболеваний обратно пропорциональна социально-экономическому индексу населения. Но даже в экономически развитых странах в последние 5 лет тенденция к уменьшению распространенности ИБС и инсульта нивелируется в сравнении с предшествующим 25-летним периодом.

В Российской Федерации смертность от ССЗ за период с 2003 по 2018 г. снизилась на 37%, но при сравнении с большинством стран Европы в настоящее время она выше в 3 раза [2]. Анализ смертности в РФ демонстрирует существенный вклад ГХС в экономику страны с суммарными потерями в 1,3 трлн руб. ежегодно. Это эквивалентно 1,5% внутреннего валового продукта. Потери в экономике вследствие преждевременной смертности и снижения производительности труда составляют 97,7%.

Важность профилактики ССЗ сложно недооценить как в целом в популяции, так и для каждого конкретного человека. Национальным институтом здравоохранения Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) рассчитано, что снижение популяционного риска на 1% предотвращает 25 тыс. смертей от ССЗ и экономит 40 млн евро в год [3]. К настоящему моменту накоплено достаточно фактов о высокой эффективности применения немедикаментозной терапии в коррекции кардиоваскулярных ФР и профилактике ССЗ [4, 5]. Однако определенной части пациентов еще до клинических проявлений ССЗ требуется назначение гиполипидемической терапии. В этой связи следует остановиться на аспектах применения статинотерапии в первичной профилактике для снижения популяционного риска, доказательствах ее эффективности, препаратах и сопутствующих проблемах.

ГХС, проявляемая повышением концентрации в крови общего холестерина (ХС) за счет его наиболее атерогенной фракции – ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), имеет высокую распространенность в современной популяции, достигая 60% в РФ по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология ССЗ в регионах РФ) [6]. В российской популяции 30,3% населения имеют уровень ХС ЛПНП в пределах 2,6–3,29 ммоль/л, а 47,6% – $\geq 3,3$ ммоль/л. При этом частота назначения стратегического класса лекарственных средств для предупреждения развития атеросклеротических ССЗ – статинов у лиц высокого ССР в РФ, как и в других странах, остается низкой. По данным EUROASPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) с участием 78 центров по первичной профилактике из 16 стран

Европы, включая и РФ, гиполипидемические препараты назначались только 34,1% пациентов без явных проявлений ССЗ [7]. При этом 97,3% пациентов рекомендовались статины. Из лиц, принимавших гиполипидемические препараты, о 100% приверженности лечению сообщили 61,3%, хотя у 53,1% лечившихся выявлялась повышенная концентрация ХС ЛПНП ($>2,6$ ммоль/л). Свой уровень ХС ЛПНП знали только 45,3% пациентов, и только 29,9% пациентов осведомлены о его целевом значении. По мнению организаторов EUROASPIRE V, серьезными причинами недостижения большинством целевого уровня ХС ЛПНП в условиях реальной клинической практики является недостаточная эффективность гиполипидемической терапии (вследствие назначения неадекватных доз статинов, выбора статинов с относительно невысокой ХС-снижающей активностью, плохой переносимости отдельных статинов) и низкая приверженность пациентов терапии.

Современные подходы к коррекции ГХС в первичной профилактике

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ атеросклеротического генеза подчеркивают необходимость оценки общего ССР [5, 8, 9]. В нашей стране для стратификации ССР применяется шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), в которой учитываются пол, возраст, факт курения, цифры систолического артериального давления (АД) и уровень общего ХС [9]. Эта таблица позволяет определить вероятность смерти от ССЗ начиная с 40-летнего возраста. Однако степень риска имеет зависимость и от социально-экономических факторов. В РФ, характеризующейся высокой частотой смертности от ССЗ, одинаковый набор ФР означает менее благоприятный прогноз, а следовательно, и более агрессивные подходы к их коррекции. Для пациентов без ССЗ выделяют 4 категории ССР: очень высокий, высокий, умеренный и низкий. При этом надо помнить и о дополнительных факторах, повышающих величину ССР, рассчитанную по шкале SCORE (**табл. 1**).

Оценка суммарного риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкале SCORE имеет ключевое значение, поскольку именно величина ССР определяет выбор профилактической стратегии и конкретных вмешательств. В современных условиях статины рассматриваются в качестве препаратов первого выбора для коррекции ГХС. Части пациентов с очень высоким ССР или сохраняющим высоким риск, несмотря на применение статинов в максимально переносимых дозах, может потребоваться комбинированная гиполипидемическая терапия (**табл. 2**).

Именно адекватное снижение уровня ХС ЛПНП под воздействием, в первую очередь, статинов – главное условие достижения хороших результатов в первичной профилактике ССЗ. Целевые уровни ХС ЛПНП соотносятся с величиной ССР конкретного пациента (**табл. 3**).

Для стран с развивающейся экономикой, в которых бремя неинфекционных заболеваний особенно значительно, применение статинов как наиболее эффективной стратегии снижения ССЗ имеет кардинальное значение. Использование уровня ХС ЛПНП для отбора пациентов на долгосрочную статинотерапию в сочетании с градациями ССР по шкале SCORE закреплено во всех существующих международных и российских рекомендациях [5, 8, 9]. Однако такой оптимизированный научный подход, предполагающий достижение целевых уровней ХС ЛПНП, к сожалению, не реализован в российской клинической практике. Существуют разные барьеры на уровне пациента, врачебной среды, системы организации здравоохранения эффективному использованию на практике клинических рекомендаций. Вероятно, что ключ к решению проблемы активного использования статинов в первичной профилактике может лежать в плоскости приоритетного значения ССР.

Таблица 1. Категории ССР в первичной профилактике и факторы, повышающие категорию ССР по шкале SCORE [8]
Table 1. CVR categories in primary prevention and factors that increase the CVR category by the SCORE scale [8]

| Категория ССР | Характеристика лиц |
|--|---|
| Очень высокий | <ul style="list-style-type: none"> СД с поражением органов-мишеней (микроальбуминурия, ретинопатия или нейропатия), либо при наличии как минимум 3 основных ФР, либо длительное течение СД 1-го типа с ранним дебютом (>20 лет) ХБП с выраженным нарушением СКФ<30 мл/мин/1,73 м² Семейная ГХС в сочетании со значимым ФР 10-летний фатальный ССР≥10% по шкале SCORE |
| Высокий | <ul style="list-style-type: none"> Значимое повышение какого-либо одного ФР, в частности, общего ХС>8 ммоль/л, ХС ЛПНП>4,9 ммоль/л или АД≥180/110 мм рт. ст. СД без поражения органов-мишеней при длительности ≥10 лет или с ФР ХБП с умеренным нарушением СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² Семейная ГХС без других значимых ФР 10-летний фатальный ССР≥5% и <10% по шкале SCORE |
| Умеренный | <ul style="list-style-type: none"> Молодые пациенты (СД 1-го типа <35 лет или СД 2-го типа <50 лет) с длительностью СД<10 лет в отсутствие других ФР 10-летний фатальный ССР≥1% и <5% по шкале SCORE |
| Низкий | 10-летний фатальный ССР<1% по шкале SCORE |
| Факторы, повышающие категорию ССР | Социальная депривация (причина многих ССЗ), ожирение и центральное ожирение, низкая физическая активность, семейный анамнез раннего дебюта ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <60 лет), хронические иммуновоспалительные заболевания, значимые психиатрические заболевания, терапия по поводу ВИЧ-инфекции, фибрилляция предсердий, гипертрофия левого желудочка, синдром обструктивного ночного апноэ, ХБП, неалкогольная жировая болезнь печени |
| Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек. | |

Таблица 2. Рекомендации по фармакологическому лечению ГХС в первичной профилактике [8]
Table 2. Recommendations for the pharmacological treatment of HCS in primary prevention [8]

| Рекомендации | Класс рекомендаций | Уровень доказательности |
|---|--------------------|-------------------------|
| Рекомендуется назначение высокоэффективного статина вплоть до максимально переносимой дозы с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП для конкретной величины ССР | I | A |
| Если на фоне приема максимально переносимой дозы статина целевой уровень ХС ЛПНП не достигается, то рекомендовать переход на комбинацию статина с эзетимибом | I | B |
| Пациентам с очень высоким ССР и без семейной ГХС, которые не достигают целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рассмотреть назначение комбинации с ингибитором PCSK9* | IIb | C |
| Пациентам с семейной ГХС и очень высоким ССР (т.е. при наличии другого значимого ФР), которые не достигают целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендовать комбинацию с ингибитором PCSK9* | I | C |
| Если прием статинов невозможен ни в одной дозе (даже после смены препарата), то рекомендовать назначение эзетимиба | IIa | C |
| Если прием статинов невозможен ни в одной дозе (даже после смены препарата), к эзетимибу может быть добавлен ингибитор PCSK9* | IIb | C |
| *PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9. | | |

Розувастатин: эффективность и безопасность

Статины – хорошо изученный класс фармацевтических препаратов. Розувастатин – наиболее перспективный представитель этой группы. Он является гидрофильным ингибитором ключевого фермента биосинтеза ХС 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы IV поколения, хорошо изученным в широкомасштабной программе клинических исследований GALAXY (с участием более 68 тыс. пациентов с дислипидемией) [10].

Известно, что степень снижения уровня ХС ЛПНП носит дозозависимый характер и варьирует между разными статинами. Ранее в крупном и хорошо спланированном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) изучались 6-недельные ХС-снижающие эффекты нескольких статинов (розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина) в одинаковых дозировках у пациентов с ГХС ($n=2431$) [11]. Розувастатин в диапазоне всех доз (10–40 мг) достоверно ($p<0,001$) превосходил другие исследуемые статины в подобных дозах (табл. 4). На терапии розувастатином уже в стартовой дозе – 10 мг удалось добиться целевого уровня ХС ЛПНП (<2,6 ммоль/л согласно ранее принятым критериям National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP ATP III) у 82% пациентов против 69% на 10 мг аторвастатина ($p<0,002$). Достичь эту цель ХС ЛПНП у такого же числа пациентов на аторвастатине возможно только при назначении высокой дозы – 80 мг (цель ХС ЛПНП достигалась у 85%). С увеличением дозы розувастатина до 40 мг вероятность достижения цели ХС ЛПНП достоверно возрастала (до 89% пациентов). В исследовании STELLAR продемонстрирована сопоставимость ХС-снижающего эффекта розувастатина в дозе 20 мг с аторвастатином в дозе 80 мг.

В исследовании VOYAGER (an individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), в которое вошли 32 258 пациентов из 37 клинических исследований с целью оценки индивидуальной

Таблица 3. Рекомендации по целевым уровням ХС ЛПНП в первичной профилактике [8, 9]

Table 3. Recommendations for the target levels of LDL cholesterol in primary prevention [8, 9]

| Рекомендации | Класс рекомендаций | Уровень доказательности |
|--|--------------------|-------------------------|
| Пациентам очень высокого ССР и при отсутствии семейной ГХС рекомендовано снижение ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного значения с достижением целевого уровня $< 1,4$ ммоль/л | I | C |
| Пациентам очень высокого ССР с семейной ГХС рекомендовано снижение ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного значения с достижением целевого уровня $< 1,4$ ммоль/л | Ia | C |
| Пациентам высокого ССР рекомендовано снижение ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного значения с достижением целевого уровня $< 1,8$ ммоль/л | I | A |
| Пациентам умеренного ССР можно рекомендовать целевой уровень ХС ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л | Ia | A |
| Пациентам низкого ССР можно рекомендовать целевой уровень ХС ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л | Ib | A |

вариабельности снижения уровня ХС ЛПНП на разных дозах статинов (аторвастатина 10–80 мг, розувастатина 5–40 мг, симвастатина 10–40 мг), подтвердилось превосходство розувастатина в снижении ХС ЛПНП в диапазоне всех исследуемых доз (см. табл. 4) [12]. В исследовании также доказана сопоставимость дозы розувастатина 20 мг с дозой аторвастатина 80 мг в снижении концентрации ХС ЛПНП (на 49,4 и 49,2% соответственно). Этот факт необходимо учитывать в клинической практике при подборе доз статина или при замене одного статина на другой.

Очевидно, что на фоне приема розувастатина (даже в начальной дозе) вероятность длительного удержания уровня ХС ЛПНП в более низком диапазоне значений существенно возрастает. Высокая гипохолестеринемическая активность стартовой дозы розувастатина (10 мг) проявлялась и в особых группах пациентов: у страдающих АГ, сахарным диабетом (СД), ожирением и метаболическим синдромом, пожилых и женщин: снижение уровня ХС ЛПНП в этих группах варьировало от 46,7 до 48,1% [13]. Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина помогает врачу в амбулаторных условиях успешно решать ряд проблем: минимизировать необходимость титрования дозы, обеспечить более быстрое наступление благоприятного клинического эффекта, уменьшить количества визитов пациента к врачу и, следовательно, повысить приверженность пациентов терапии.

Одним из знаковых исследований применения статинов в первичной профилактике, разрушающих стереотипы их применения, стало крупное РКИ JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [14]. Преамбулой для него послужили данные о профилактической эффективности статинов в отсутствие выраженной ГХС, особенно у лиц с исходно повышенным СРБ – известным маркером неспецифической воспалительной

Таблица 4. Средний процент снижения уровня ХС ЛПНП на фоне приема разных доз статинов по данным исследований STELLAR и VOYAGER

Table 4. Average percentage of reduction in LDL cholesterol levels while taking different doses of statins according to the STELLAR and VOYAGER studies

| Статин | Снижение ХС ЛПНП, % | | | |
|---------------------------|------------------------------|-------|-------|------|
| | Ежедневная доза статинов, мг | | | |
| | 10 | 20 | 40 | 80 |
| Исследование STELLAR [11] | | | | |
| Симвастатин | 28,3 | 35,0 | 38,8 | 45,8 |
| Аторвастатин | 36,8 | 42,6 | 47,8 | 51,1 |
| Розувастатин | 45,8 | 52,4 | 55,0 | - |
| Исследование VOYAGER [12] | | | | |
| Симвастатин | 28,4 | 33,5 | 33,5 | 47,6 |
| Аторвастатин | 35,7 | 43,1 | 47,9 | 49,2 |
| Розувастатин | -43,5 | -49,4 | -55,5 | - |

Примечание. «-» – дозы не исследовались.

Таблица 5. Влияние терапии розувастатином (20 мг) на частоту ССО и тромбоэмболических осложнений в исследовании JUPITER [14]

Table 5. The effect of rosuvastatin therapy (20 mg) on the incidence of CVC and thromboembolic complications in the JUPITER study [14]

| ССО | Группы | | ОР (95% ДИ) | P |
|--|---------|--------------|------------------|----------|
| | Плацебо | Розувастатин | | |
| Первичная конечная точка | 141 | 251 | 0,56 (0,46–0,69) | <0,00001 |
| Любой инфаркт миокарда | 68 | 31 | 0,46 (0,30–0,70) | 0,0002 |
| Любой мозговой инсульт | 64 | 33 | 0,52 (0,34–0,79) | 0,002 |
| Потребность в реваскуляризации | 131 | 71 | 0,54 (0,41–0,72) | 0,0001 |
| Реваскуляризация и госпитализация из-за нестабильной стенокардии | 143 | 76 | 0,53 (0,40–0,70) | 0,001 |
| Общая смертность | 247 | 198 | 0,80 (0,67–0,97) | 0,02 |
| Все ТЭО | 60 | 34 | 0,57 (0,37–0,86) | 0,007 |
| Спровоцированные ТЭО | 29 | 15 | 0,52 (0,28–0,96) | 0,03 |
| Тромбоэмболия легочной артерии | 22 | 17 | 0,77 (0,41–1,45) | 0,42 |
| Тромбоз глубоких вен | 38 | 17 | 0,45 (0,25–0,76) | 0,004 |

активности, ассоциированной в том числе и с атеросклерозом. В исследование вошли 17 802 пациентов без признаков ССЗ в возрасте ≥ 50 лет для мужчин и ≥ 60 лет для женщин с концентрацией ХС ЛПНП не выше 3,3 ммоль/л (средний уровень на момент включения 2,8 ммоль/л) и СРБ ≥ 2 мг/л (средний уровень 4,2 мг/л). После рандомизации часть пациентов получали фиксированную дозу розувастатина 20 мг ($n=6358$), а другая часть – плацебо ($n=6325$). Когорты пациентов в JUPITER характеризовались высокой репрезентативностью современной популяции: у 41% пациентов имелся метаболический синдром, 16% курили. Первичная конечная точка включала: нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, госпитализации по поводу ССЗ, процедуры реваскуляризации, сердечно-сосудистую смертность (ССС). Исследование завершилось досрочно через 1,9 года в связи с бесспорным преимуществом розувастатина.

Исследование JUPITER в первичной профилактике продемонстрировало значимое снижение клинических исходов, включая смертность, чем ожидалось на фоне снижения ХС ЛПНП до среднего уровня 1,42 ммоль/л (на 50%) и СРБ до 2,2 мг/л (на 37%). По результатам исследования снижение всех сердечно-сосудистых событий составило 44% ($p<0,0001$) и общей смертности – 20% ($p=0,02$). Динамика ССО в исследовании JUPITER представлена в табл. 5.

Эти результаты оценены как выдающиеся и привлекли внимание к розувастатину как к наиболее перспективному препарату для применения в первичной кардиопрфилактике. Важным результатом исследования JUPITER стало установление влияния розувастатина на риск ССО в зависимости от достижения двух целей – ХС ЛПНП и СРБ [15]. В сравнении с плацебо на терапии розувастатином частота ССО ниже у пациентов, достигших: целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (на 55%) или целевого уровня СРБ < 2 мг/л (на 62%). Наименьшая вероятность развития ССО имела у пациентов, одновременно достигавших на 20 мг розувастатина целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л и низкой целевой концентрации СРБ < 1 мг/л (снижение риска составило 79%). Результаты исследования JUPITER обозначили важность процессов асептического воспаления для формирования атеротромбоза и возможность его эффективного предупреждения.

Последующий анализ результатов JUPITER, выполненный P. Ridker и соавт., показал прямую связь процента снижения уровня ХС ЛПНП с появлением первого сердечно-сосудистого события: при снижении ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ скорость его возникновения составляла 4,8 на 1000 человек/лет (относительный риск – ОР 0,41; 95% доверительный интервал – ДИ 0,29–0,58), при снижении $< 50\%$ – 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) [16]. Это еще один веский аргумент в пользу «правильного выбора статина» на старте с целью достижения благоприятных клинических результатов, а также подтверждения важности снижения уровня ХС ЛПНП на терапии статинами на 50% и более в первичной профилактике.

Особый интерес вызывает обсуждаемая сегодня потенциальная способность статинов снижать заболеваемость тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбозомболии легочной артерии [17]. Впервые в исследовании JUPITER на фоне приема розувастатина 20 мг продемонстрировано достоверное снижение частоты развития тромбозомболических осложнений – ТЭО (см. табл. 5) [18].

В другом крупном (228 центров в 21 стране мира, $n=12\,765$) рандомизированном двойном слепом исследовании HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) оценивалась эффективность длительного применения розувастатина в фиксированной дозе 10 мг в первичной профилактике у лиц без ССЗ с опорой на уровень ССР, а не на достижение целевого уровня ХС ЛПНП [19]. Критерии включения – возраст ≥ 55 лет для

Таблица 6. Влияние терапии розувастатином (10 мг) на ССО в исследовании HOPE-3 [19]

Table 6. Effect of rosuvastatin therapy (10 mg) on CVC in the HOPE-3 study [19]

| ССО | Группы | | ОР (95% ДИ) | p |
|--------------------------------|---------|--------------|------------------|--------|
| | Плацебо | Розувастатин | | |
| Первичная конечная точка | 304 | 235 | 0,76 (0,64–0,91) | 0,002 |
| Вторичная конечная точка | 363 | 277 | 0,75 (0,64–0,88) | <0,001 |
| Инфаркт миокарда | 69 | 45 | 0,65 (0,44–0,94) | 0,02 |
| Инсульт | 99 | 70 | 0,70 (0,52–0,95) | 0,02 |
| Потребность в реваскуляризации | 82 | 56 | 0,68 (0,48–0,95) | 0,01 |
| ИБС | 140 | 105 | 0,74 (0,58–0,96) | 0,02 |
| Госпитализация по поводу ССЗ | 369 | 281 | 0,75 (0,64–0,88) | <0,001 |

мужчин и ≥ 65 лет для женщин при наличии хотя бы одного из следующих ФР: увеличенного соотношения окружности талия/бедро, сниженной концентрации ХС липопротеидов высокой плотности, курения в настоящем, дисгликемии, умеренной почечной дисфункции. В исследование также включались женщины в возрасте ≥ 60 лет при наличии двух из перечисленных ФР. Исходные уровни ХС ЛПНП и АД не рассматривались в качестве критериев включения. Первые 4 нед (run-in период) все получали активные гипотензивные и ХС-снижающие препараты. В последующем пациенты с хорошей комплаентностью и отсутствием побочных эффектов рандомизировались в группу розувастатина ($n=6361$) и группу плацебо ($n=6344$). Первичная конечная точка включала: ССС, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, появление ССЗ; вторичная конечная точка дополнялась развитием сердечной недостаточности, успешной реанимацией и реваскуляризацией. Период наблюдения составил 5,6 года.

Исходно средний уровень ХС ЛПНП в исследовании – 3,31 ммоль/л. Различия между группами в снижении ХС ЛПНП составляли: в конце 1-го года – 1,02 ммоль/л, в конце 3-го года – 0,76 ммоль/л и в конце исследования – 0,76 ммоль/л. В среднем снижение ХС ЛПНП на розувастатине произошло на 0,96 ммоль/л, или на 26,5% от исходного уровня (следует отметить, что в группе плацебо допускалось применение других статинов, что повлияло на меньшее от ожидаемого снижение ХС ЛПНП в основной группе). Параллельно на розувастатине снижался и уровень СРБ с 2,0 до 0,19 мг/л ($p<0,001$).

Первая первичная и вторичная конечные точки встречались реже у принимавших розувастатин (табл. 6). Под воздействием терапии розувастатином снизились и частота развития инфаркта миокарда (на 35%), новых случаев ИБС (на 26%) и инсульта (на 30%), госпитализаций по поводу ССЗ (на 25%), и потребность в коронарной реваскуляризации (на 38%); см. табл. 6. Не следует считать недостатком отсутствие статистически достоверного уменьшения ССС в исследовании ввиду того, что в пересчете на 10-летний период в группе плацебо

смертность составила 4,8%, т.е. была достаточно низкой, что оознавалось при планировании исследования.

Хотя мышечная боль и слабость в группе розувастатина наблюдались чаще у 5,8% против 4,7% в группе плацебо ($p=0,005$), отличий в частоте отмены препарата по причине миопатии не отмечалось (у 1,3% против 1,2% соответственно, $p=0,63$). В ходе наблюдения НОРЕ-3 не выявлено увеличения новых случаев СД в сравнении с группой плацебо.

Напротив, в исследовании JUPITER в группе розувастатина против плацебо частота новых случаев СД выше на 28% ($p=0,01$), и среднее время до постановки диагноза СД сократилось на 5,4 нед, что, однако, не повлияло на эффективность розувастатина в снижении риска развития ССО [15]. Следует отметить, что в исследовании JUPITER 77% пациентов при включении имели нарушенную толерантность к глюкозе. При отсутствии факторов, предрасполагающих к развитию СД, диабет не развивается (ОР 0,99; 95% ДИ 0,45–2,21, $p=0,99$) [20].

Таким образом, два крупных исследования JUPITER и НОРЕ-3 с применением розувастатина продемонстрировали клиническую ценность препарата в фиксированных дозах (10 и 20 мг/сут соответственно). Оба исследования проводились у пациентов без ССЗ, со сходным возрастом, без выраженной ГХС, сопоставимыми уровнями АД, распространенностью СД и метаболического синдрома (хотя в исследовании НОРЕ-3 уровень ССР меньше – в диапазоне умеренного риска, а доля женщин больше). Эти факты наряду с двукратной увеличенной дозой розувастатина в JUPITER объясняют определенные различия в результативности двух исследований и являются ориентиром для клинического использования розувастатина [19]. В двух исследованиях доказана хорошая переносимость розувастатина, что важно при длительном применении препарата и обеспечении высокой приверженности пациентов лечению.

Розувастатин – синтетический статин, и его высокая гиполипидемическая активность связана с сильным ингибированием активности ХС (до 90%), прежде всего в гепатоцитах. Высокая гепатоселективность розувастатина – это желательное свойство любого статина, поскольку печень играет важную роль в метаболизме атерогенных липопротеидов. Меньшая селективность розувастатина проявляется по отношению к миоцитам, что отличает его от липофильных статинов (симвастатина, аторвастатина). В отличие от других статинов розувастатин практически не взаимодействует с системой цитохрома Р450 (и его изоферментом 3А4), через которую метаболизируются многие лекарства. Это снижает вероятность межлекарственных взаимодействий.

Y. Wang и соавт. исследовали межлекарственные взаимодействия статинов с блокаторами кальциевых каналов, используя базу данных Национального медицинского страхования Тайваня. В ней содержалась информация о пациентах, получавших лечение в период с 1997 по 2011 г. [21]. В анализ включены 32 801 пациент на терапии блокаторами кальциевых каналов (амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин и верапамил), метаболизируемых через СYP3A4. Пациенты разделялись на 2 группы в зависимости от приема статинов, метаболизируемых СYP3A4 (ловастатин, симвастатин и аторвастатин), или статинов, не метаболизируемых СYP3A4 (флувастатин, розувастатин и питавастатин). Группы подобраны в соотношении 1:1 по возрасту, полу, индексу коморбидности Карлсона и использованию гипотензивных препаратов. Все исходы оценивались в течение 90 дней совместного назначения препаратов. У пациентов на приеме статинов, метаболизирующихся СYP3A4, выше риск острого повреждения почек (ОР 2,12; 95% ДИ 1,35–3,35), гиперкалиемии (скорректированный ОР 2,94; 95% ДИ 1,36–6,35), острого инфаркта миокарда (ОР 1,55; 95% ДИ 1,16–2,07) и острого ишемического инсульта (ОР 1,35; 95% ДИ 1,08–1,68)

Таблица 7. Эффекты статинов в первичной профилактике (данные метаанализов)

Table 7. Effects of statins in primary prevention (data from meta-analyses)

| E. Mills и соавт., 19 исследований (период наблюдения ≥1 года; n=63 899) [22] | J. Brugts и соавт., 10 исследований (средний период наблюдения 4,1 года; n=70 388) [23] | H. Yebo и соавт., 40 исследований; n=94 283 [24] |
|---|--|--|
| Снижение риска развития ССО: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • смерти от всех причин на 7% (n=63 899) • ССС на 11% (n=53 371) • основных коронарных событий на 15% (n=53 371) • инфаркта миокарда на 23% (n=52 976) | <ul style="list-style-type: none"> • смерти от всех причин на 12% • основных коронарных событий на 30% • основных сосудистых событий на 19% | <ul style="list-style-type: none"> • смерти от всех причин на 11% • ССС на 20% • основных коронарных событий на 26% • нефатального инфаркта миокарда на 38% • нефатального инсульта на 17% • нестабильной стенокардии на 15% |

в сравнении с теми, кто принимал статины, не метаболизирующиеся СYP3A4. Таким образом, это крупное обсервационное исследование представило доказательства безопасности, в том числе розувастатина, что имеет существенное клиническое значение в современных условиях широкого применения комбинированного лечения при первичной профилактике.

Статины: эффекты в первичной профилактике

Сегодня невозможно представить современную первичную профилактику без применения статинов. Связь между снижением уровня ХС ЛПНП и уменьшением ССР является прямой и непрерывной без какого-либо четкого порогового уровня, с которого происходит скачкообразное увеличение заболеваемости [8]. Хотя статины относятся к ХС-снижающим препаратам, их значение гораздо шире благодаря множественным благоприятным плейотропным эффектам, направленным на нелипидные факторы развития атеросклероза и атеротромбоза. Это доказанное противовоспалительное действие, кардио-, вазо- и ренопротективные свойства, антитромботические и антиоксидантные эффекты. Выполненные метаанализы с включением исследований по первичной профилактике доказали высокую профилактическую эффективность статинов в снижении риска смерти от всех причин, ССС и основных коронарных/сосудистых событий (**табл. 7**).

У пациентов без явных ССЗ важное не упустить время старта статинотерапии, а также сделать все возможное для длительного (желательно в течение всей жизни) сохранения уровня ХС ЛПНП на достигнутых целевых значениях с целью поддержания низкого пожизненного ССР. Об эффективности такой стратегии свидетельствуют post-trial-результаты. Двадцатилетнее наблюдение за мужчинами (на момент включения средний возраст 55 лет и уровень ХС ЛПНП 4,96 ммоль/л) без явных проявлений ССЗ, ранее включенных в РКИ WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study) для приема правастатина или плацебо, показало явные преимущества статина в достоверном снижении ОР развития ИБС (на 26%), первичной конечной клинической точки (на 21%), смерти от ИБС (на 22%), ССС (на 17%) и всех случаев смерти (на 12%); **табл. 8** [25]. Наиболее выраженные благоприятные клинические эффекты через 20 лет

Таблица 8. ССО в исследовании WOSCOPS через 5 лет (в период проведения исследования) и через 20 лет (после завершения исследования) в общей когорте пациентов и в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП [25]

Table 8. CVC in the WOSCOPS study after 5 years (during the study period) and 20 years (after completion of the study) in the general cohort of patients and depending on the baseline LDL cholesterol levels [25]

| События | Общая когорта пациентов (n=6595) | Пациенты с ХС ЛПНП <4,9 ммоль/л (n=2968) | Пациенты с ХС ЛПНП ≥4,9 ммоль/л (n=2560) |
|---|----------------------------------|--|--|
| | | | |
| ИБС | 0,73 (0,59–0,89) | 0,72 (0,54–0,97) | 0,73 (0,55–0,98) |
| | 0,002 | 0,032 | 0,033 |
| Первичная конечная точка | 0,75 (0,62–0,91) | 0,76 (0,58–1,00) | 0,75 (0,57–0,98) |
| | 0,004 | 0,048 | 0,037 |
| Смерть от ИБС | 0,91 (0,56–1,48) | 0,95 (0,49–1,85) | 0,86 (0,42–1,76) |
| | 0,704 | 0,887 | 0,684 |
| ССС | 0,84 (0,54–1,30) | 0,84 (0,46–1,52) | 0,84 (0,44–1,60) |
| | 0,434 | 0,568 | 0,590 |
| Все случаи смерти | 0,87 (0,64–1,17) | 0,89 (0,60–1,33) | 0,84 (0,53–1,32) |
| | 0,356 | 0,576 | 0,446 |
| 20-летние риски развития ССО (ОР, 95% ДИ; p-значение) | | | |
| ИБС | 0,74 (0,65–0,84) | 0,73 (0,61–0,88) | 0,74 (0,61–0,89) |
| | <0,001 | <0,001 | 0,001 |
| Первичная конечная точка | 0,79 (0,71–0,88) | 0,77 (0,66–0,89) | 0,81 (0,69–0,94) |
| | <0,001 | <0,001 | 0,007 |
| Смерть от ИБС | 0,78 (0,64–0,94) | 0,84 (0,64–1,10) | 0,72 (0,54–0,95) |
| | 0,011 | 0,193 | 0,020 |
| ССС | 0,83 (0,71–0,96) | 0,91 (0,73–1,13) | 0,75 (0,60–0,93) |
| | 0,015 | 0,382 | 0,009 |
| Все случаи смерти | 0,88 (0,80–0,96) | 0,93 (0,82–1,05) | 0,82 (0,72–0,94) |
| | 0,005 | 0,247 | 0,004 |

Примечание. Первичная конечная точка: ССС + нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт; p – достоверность.

выявлялись у пациентов с исходно высоким уровнем ХС ЛПНП (≥4,9 ммоль/л); см. табл. 8.

Полученные результаты позволяют сделать по крайней мере два важных вывода:

- 1) пациентам в первичной профилактике без дополнительных ФР, но с изолированным высоким уровнем ХС ЛПНП (≥4,9 ммоль/л) целесообразно назначать терапию статинами;
- 2) старт терапии статинами в ранние сроки жизни увеличивает клиническую пользу от применения статинов: старт статинотерапии в 55 лет связан с 5-летней «отсрочкой» развития нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС в последующие 20 лет.

Согласно данным анализа Фремингемской когорты долгосрочное сохранение (например, в течение 11–20 лет) умеренно повышенных значений ХС ЛПНП у лиц без ССЗ в возрасте до 55 лет является строгим предиктором будущих ССЗ [26]. У таких лиц риск развития ИБС выше в 4 раза против тех, у кого уровень

Таблица 9. Межлекарственные взаимодействия статинов со специфическими средствами, применяемыми при COVID-19 [27, 28]

Table 9. Drug-drug interactions of statins with specific drugs used in COVID-19 [27, 28]

| Препараты при COVID-19 | Статины | | | |
|--------------------------------------|--|-------------|--|--------------|
| | Аторвастатин | Симвастатин | Розувастатин | Питавастатин |
| Ремдесивир (метаболизм через СYP3A4) | Возможно взаимодействие (метаболизм статинов через СYP3A4). Рекомендуется перейти на розувастатин в эквивалентной дозе | | Нет достоверных взаимодействий. Рекомендуется продолжать прием | |
| Интерферон α | Повышается риск гепатотоксичности. Рекомендуется временно прекратить лечение | | | |
| Тоцилизумаб | Осторожно – взаимодействие с метаболизуемыми ферментами. Рекомендуется временно приостановить лечение | | | |
| Дексаметазон | Нет достоверных данных о взаимодействии. Рекомендуется продолжить прием | | | |

ХС длительно остается в пределах нормы. Сохранение низкой концентрации ХС ЛПНП в течение более длительного периода (в перспективе в течение жизни), чем в традиционных РКИ (в среднем 5 лет), может предотвратить большее развитие ССЗ, чем соотношение «1% снижения ХС ЛПНП – 1% уменьшения риска развития ИБС».

В целом низкий уровень побочных эффектов, хорошая переносимость наряду с доказанными клиническими эффектами, доступность и удобство применения выводят статины на первое место в списке антиатеросклеротических препаратов.

Статины в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции

Большая часть пациентов, которые принимают гиполипидемические препараты, задаются вопросом относительно безопасности их приема на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Нет необходимости отмены гиполипидемических средств (и статинов) в течение пандемии. Пациенты без симптомов или с подтвержденными ССЗ должны продолжить их прием, как и других кардиопротективных препаратов [27, 28]. Это особенно важно для пациентов с высоким и очень высоким ССР, у которых прекращение приема статинов может увеличить риск развития атеросклеротических ССО.

У пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 очень важно учитывать информацию о межлекарственных взаимодействиях статинов со специфическими средствами, применяемыми при новой коронавирусной инфекции (табл. 9).

При приеме статинов на фоне терапии COVID-19 следует измерять активность креатинфосфокиназы, особенно при тяжелом течении вирусной инфекции [28]. Прием статинов следует прекратить, если активность этого фермента увеличилась в 10 раз и более от верхней границы нормы у асимптомных пациентов и в 5 раз и более от верхней границы нормы у симптомных пациентов. В последующем (в период реконвалесценции или как можно быстрее после выписки их клиники) важно повторно оценить возможность возобновления терапии статинами.

Установлено, что у 37,2% пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией, встречались нарушения печеночной функции [29]. Пока не ясно, является ли это прямым воз-

действием вируса или частью проявления цитокинового шторма. В этой связи у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 и отклонениями в печеночных тестах на фоне приема статинов важно усилить мониторинг ферментов печени. При повышении активности аланинаминотрансферазы или/и аспартатаминотрансферазы в 3 раза и более от верхней границы нормы прием статинов необходимо приостановить [28]. При идентификации высокого риска межлекарственных взаимодействий статин следует отменить, или снизить его дозу, или перевести на другой статин, имеющий меньшую вероятность взаимодействия с противовирусными и противовоспалительными средствами. В период реконвалесценции или сразу после выписки их клиники рассмотреть возможность возобновления терапии статинами (при условии нормализации печеночных ферментов).

Заключение

Ни одна из существующих медикаментозных стратегий в первичной профилактике не может по эффективности и безопасности конкурировать с терапией статинами. Следовательно,

применение этой группы препаратов должно стать широко-масштабным. Девизом современной превентивной медицины должно быть выражение: «Лучше предупредить, чем лечить». Однако реальная ситуация с назначением статинов, особенно в первичной профилактике, остается плачевной. В клинической практике приоритет должен отдаваться эффективным и безопасным статинам. Розувастатин с беспрецедентной способностью обеспечивать достижение целевых уровней ХС ЛПНП уже в первоначальной дозе (10 мг), хорошо изученными клиническими эффектами и профилем безопасности, включая межлекарственные взаимодействия, является оптимальным «инструментом» на всех этапах кардиоваскулярной профилактики. Только благодаря совместным усилиям врача и пациента можно улучшить качество первичной профилактики и достичь ее конечной цели – увеличения продолжительности качественной жизни.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при участии компании «АстраЗенека».

Conflict of interest. Article prepared with the participation of AstraZeneca.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

✉ **Бубнова Марина Геннадьевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0003-2250-5942

Ильченко Марианна Юрьевна – зам. нач. госпиталя по лечебной работе ФКУЗ «МСЧ МВД России по Самарской области». E-mail: ilchenko@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-4319-3300

Лебедев Петр Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБУ ВО СамГМУ. E-mail: palebedev@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-1404-7099

✉ **Marina G. Bubnova** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0003-2250-5942

Marianna Yu. Ilchenko – deputy head of hospital for medical work, Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Samara Region. E-mail: ilchenko@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-4319-3300

Petr A. Lebedev – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. E-mail: palebedev@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-1404-7099

Литература/References

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll of Cardiol.* 2017;70(1):1-25. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.052
- Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):393-401 [Kontsevaya AV, Balanova YA, Imaeva AE, et al. Economic Burden of Hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(3):393-401 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>. Accessed: 07.05.2021
- Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Драпкина О.М. Немедикаментозная терапия больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в программах кардиореабилитации. Профилактическая медицина. 2020;23(6):57-64 [Aronov DM, Bubnova MG, Drapkina OM. Non-pharmacological therapy of patients with cardiovascular diseases in cardiac rehabilitation programs. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(6):57-64 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20202306257
- 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106
- Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., 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 [Metelskaya VA Shalnova CA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (Results of the ESSE-RF study). *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2016;19(1):15-23 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20161915-23
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 2047487320908698. DOI:10.1177/2047487320908698
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;38(1):7-42 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Russian Guidelines.* VII. *Journal of Atherosclerosis and dyslipidaemias.* 2020;38(1):7-42 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
- Shuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(2):177-93.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in

- achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:689-98. DOI:10.1185/030079903125002405
12. 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. DOI:10.1093/ehjcvp/pvw006
 13. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, et al. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups *Am J Cardiol.* 2003;91(5A):3C-10C. DOI:10.1016/S0002-9149(03)00003-1
 14. Ridker P, Danielson E, Fonseca FHA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207. DOI:10.1056/NEJMoa0807646
 15. Ridker P, Danielson E, Fonseca FHA, et al. Reduction in C-reactive and LDL cholesterol and cardiovascular events rate after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER. *Lancet.* 2009;373:1175-82.0 DOI:10.1016/S0140-6736(09)60447-5
 16. Ridker PM, Mora S, Rose L, et al. 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/ehw046
 17. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observational cohort studies. *Eur Heart J.* 2017;38:1608-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehx107
 18. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;360:1851-61. DOI:10.1056/NEJMoa0900241
 19. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;26;374(21):2021-31. DOI:10.1056/NEJMoa1600176
 20. Ridker PM, Pradhan A, Jean G, et al. Cardiovascular Benefits and Diabetes Risks of Statin Therapy in Primary Prevention. *Lancet.* 2012;380(9841):565-71. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61190-8
 21. Wang Y-C, Hsieh T-C, Chou C-L, et al. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):e2487. DOI:10.1097/MD.0000000000002487
 22. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1769-81. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.039
 23. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statin in people without established cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2009;338:b2376. DOI:10.1136/bmj.b2376
 24. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J.* 2019;210:18-28. DOI:10.1016/j.ahj.2018.12.007
 25. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2016;133:1073-80. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014
 26. 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;38:2459-472. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144
 27. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 11 (07.05.2021) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_\(v11\)-07.05.2021](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_(v11)-07.05.2021). Ссылка активна на 07.05.2021 [Temporary guidelines for Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 11 (07.05.2021) of the Ministry of health of the Russian Federation. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_\(v11\)-07.05.2021/](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_(v11)-07.05.2021/) Accessed: 07.05.2021 (in Russian)].
 28. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis.* 2020;313:126-36. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008
 29. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1561-6. DOI:10.1101/2020.02.26.200226971

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.05.2021



OMNIDOCTOR.RU