

О.Д. ОСТРОУМОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, И.И. КОПЧЕНОВ¹, к.м.н., Т.Ф. ГУСЕВА¹, к.м.н., О.В. БОНДАРЕЦ¹, к.м.н., Г.Н. ЩУКИНА¹, к.м.н.

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра факультетской терапии и профболезней

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АТОРВАСТАТИНА ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА

В статье рассмотрена взаимосвязь риска развития инсульта с различными параметрами липидного обмена. Приведены данные, свидетельствующие о том, что только статины, в отличие от ряда других гиполипидемических препаратов, достоверно снижают риск развития как первого, так и повторного инсульта. Обсуждаются данные исследований, в которых было получено снижение риска развития церебральных событий на фоне применения аторвастатина. Подчеркивается, что при назначении генерических препаратов одинаковая степень эффективности и безопасности гарантирована только в случае доказанной терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.

Ключевые слова:

дислипидемия
инсульт
статины
аторвастатин

В структуре смертности населения в России второе место по-прежнему занимают цереброваскулярные заболевания – 23,4% [1]. Заболеваемость от инсульта, в т. ч. среди лиц трудоспособного возраста, остается высокой и, к сожалению, даже увеличилась за последние 10 лет более чем на 30% [2]. Кроме того, инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения: каждый третий из пациентов, перенесших инсульт, нуждается в посторонней помощи, и лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [2]. Но данная проблема, помимо медицинского аспекта, имеет еще и социальное значение. Так, стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. руб. в год, т. е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 499 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд руб. [2]. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны (ВВП) из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд руб. в год [2]. Поэтому вопросы профилактики инсульта являются важной медицинской и социальной задачей.

Одним из главных модифицируемых факторов риска развития первого инсульта является дислипидемия [3].

Общий холестерин (ОХ). Во многих, но не во всех эпидемиологических исследованиях была обнаружена зависимость между более высокими уровнями ОХ и повышением риска развития ишемического инсульта. Так, в исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), в котором участвовало более 350 тыс. мужчин, относительный риск смерти от негеморрагического инсульта возрас-

тал пропорционально увеличению уровня ОХ в крови [4]. В исследовании ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention), в котором участвовало более 28 тыс. курящих мужчин, риск мозгового инфаркта был выше среди лиц с уровнем ОХ крови ≥ 7 ммоль/л (≥ 271 мг/дл) [5]. В исследовании APCSC (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration) с участием 352 033 человек отмечено увеличение частоты ишемического инсульта на 25% (95% ДИ: 13% – 40%) при каждом повышении уровня общего холестерина на 1 ммоль/л (38,7 мг/дл) [6]. В исследовании WPP (Women's Pooling Project) с участием 24 343 американских женщин в возрасте <55 лет, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, и в исследовании WHS (Women's Health Study), проспективном когортном исследовании с участием 27 937 женщин в возрасте ≥ 45 лет, более высокие уровни холестерина также ассоциировались с повышением риска ишемического инсульта [7, 8]. В других исследованиях зависимость между уровнем холестерина и риском инсульта была не столь очевидной [9, 10]. Интерпретация исследований с оценкой зависимости между уровнями холестерина и риском ишемического инсульта может быть затруднена в связи с тем, что в анализы включали разные типы ишемического инсульта (атеротромботический, кардиоэмболический).

Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения: каждый третий из пациентов, перенесших инсульт, нуждается в посторонней помощи, и лишь один из пяти больных может вернуться к трудовой деятельности

Холестерин липопротеинов высокой плотности (хЛВП). В большинстве, но не во всех эпидемиологических исследованиях выявляется обратная зависимость между уровнем хЛВП и риском инсульта [13]. Так, уровень хЛВП обратно коррелировал с ишемическим инсультом в исследованиях Copenhagen City Heart Study, исследовании Ояэ у японских мужчин и женщин, у британских

мужчин среднего возраста и в исследовании Israeli Ischemic Heart Disease Study у мужчин среднего и пожилого возраста [14]. В то же время в исследовании ARIC не было обнаружено достоверной зависимости между уровнем хЛВП и риском ишемического инсульта [9]. В пяти проспективных когортных исследованиях, включенных в систематический обзор, было обнаружено снижение риска инсульта в диапазоне от 11 до 15% при увеличении уровня хЛВП на каждый 1 мг/дл [15].

Триглицериды. В эпидемиологических исследованиях с изучением зависимости между уровнями триглицеридов плазмы и риском ишемического инсульта были получены неоднозначные результаты, частично в связи с тем, что в некоторых из них оценивали уровни триглицеридов натощак, тогда как в других – уровни, измеренные вне периода голодания. В исследовании ARIC уровни триглицеридов натощак не ассоциировались с риском ишемического инсульта [9]. У здоровых мужчин, включенных в исследование PHS (Physicians' Health Study), уровень триглицеридов не являлся предиктором ишемического инсульта [16]. В отличие от этого, при метаанализе проспективных исследований, проведенных в Азиатско-Тихоокеанском регионе, было обнаружено увеличение риска ишемического инсульта на 50% у лиц в самой верхней квинтили распределения уровней триглицеридов натощак, по сравнению с лицами в самой нижней квинтили [17]. В Copenhagen City Heart Study [18] – проспективном популяционном когортном исследовании с участием около 14 тыс. человек – было показано, что высокие уровни триглицеридов вне периода голодания ассоциировались с увеличением риска ишемического инсульта как у мужчин, так и у женщин. После многофакторной поправки оказалось, что в расчете на каждое увеличение уровня триглицеридов вне периода натощак на 89 мг/дл риск ишемического инсульта возрастает на 15% (95% ДИ: 9–22%). У мужчин и женщин риски ишемического инсульта в группах с наибольшими уровнями триглицеридов не натощак, по сравнению с наименьшими уровнями, составили 2,5 (95% ДИ: 1,3–4,8) и 3,8 (95% ДИ: 1,3–11) соответственно. У мужчин и женщин в возрасте ≥ 55 лет, имевших уровни триглицеридов ≥ 443 мг/дл, 10-летняя вероятность ишемического инсульта составила 16,7 и 12,2% соответственно [18]. Аналогично в исследовании WHS было обнаружено, что в моделях с поправкой на уровни общего холестерина и холестерина ЛВП и измерения резистентности к инсулину только уровни триглицеридов вне периода голодания, но не натощак ассоциировались с развитием сердечно-сосудистых событий, в т. ч. ишемического инсульта [19].

Статины и риск инсульта. Статины [ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим-А (ГМГ-КоА) редуктазы] снижают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 30–50% в зависимости от препарата и дозы. Лечение статинами приводит к снижению риска инсульта у пациентов с атеросклерозом или высоким риском его развития [20, 21]. При метаанализе 26 исследований, включавшем данные для более чем 90 тыс. пациентов, было обнаружено, что статины снизили риск

всех инсультов приблизительно на 21% (95% ДИ: 15–27%) [20]. В исследованиях, включенных в данный метаанализ, средние уровни холестерина ЛНП на исходном этапе варьировали от 124 до 188 мг/дл (среднее значение 149 мг/дл). Расчеты показали, что при каждом снижении уровня холестерина ЛНП на 10% риск развития любых инсультов уменьшался на 15,6% (95% ДИ: 6,7–23,6%). Другой метаанализ рандомизированных исследований статинов в комбинации с другими профилактическими стратегиями, включавший данные для 165 792 человек, показал, что снижение уровня ЛНП на каждый 1 ммоль/л (39 мг/дл) сопровождалось уменьшением риска инсульта на 21,1% (95% ДИ: 6,3–33,5; $p = 0,009$) [22].

Благоприятное действие статинов на риск ишемического инсульта наиболее вероятно связано с их способностью замедлять прогрессирование или даже вызывать регрессию атеросклероза [3]. При метаанализе исследований со статинами было обнаружено, что величина снижения уровня холестерина ЛНП обратно коррелирует с прогрессированием толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий [20]. Кроме того, благоприятные эффекты статинов на ТИМ сонных артерий, как оказалось, более выражены при более интенсивном лечении статинами [23–25].

В исследовании APCSC (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration) с участием 352 033 человек отмечено увеличение частоты ишемического инсульта на 25% при каждом повышении уровня общего холестерина на 1 ммоль/л

В настоящее время в РФ зарегистрировано 6 препаратов этого класса, однако основное применение находят 3 препарата – симва-, аторва- и розувастатин. Однако применение симвастатина имеет существенные ограничения, которые сводят практически на «нет» его применение в клинической практике. Так, исследований по первичной профилактике с симвастатином нет, а во вторичной профилактике для достижения необходимых целевых уровней ХС ЛНП требуется назначение симвастатина в дозе 80 мг как минимум. Известно, что рекомендуется ограничить применение 80 мг симвастатина [2].

В большинстве исследований по вторичной профилактике (у больных с уже имеющейся ишемической болезнью сердца (ИБС)), в которых было выявлено снижение смертности и/или существенное снижение риска инсульта, в качестве статина использовали аторвастатин: TNT, MIRACL, GREACE [26–29].

В двойном слепом исследовании TNT (Treating to New Targets) тестировали гипотезу о том, что при стабильной ИБС снижение ХС ЛНП с помощью статина существенно ниже 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) позволит получить лучший клинический результат, чем поддержание показателя на этом уровне [26]. Различия в уровнях холестерина ЛНП между двумя крупными группами больных в этом исследовании обеспечивалось использованием двух доз аторвастатина – 10 и 80 мг/сут.

Всего 10 001 больной с клинически манифестированной ИБС и уровнями холестерина ЛНП менее 100 мг/дл (3,4 ммоль/л) были рандомизированы и получали 10 или 80 мг аторвастатина в сутки [26]. Медиана длительности наблюдения за больными – 4,9 года. Включали мужчин и женщин в возрасте 35–75 лет. Клинически явная ИБС определялась как наличие, по крайней мере, одного из следующих состояний: перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия в прошлом или настоящем с объективными признаками атеросклеротической ИБС, перенесенная коронарная реваскуляризация.

У пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ИБС, СД и др.) с целью первичной профилактики ишемического инсульта рекомендуется лечение статинами в дополнение к мероприятиям по терапевтическому изменению образа жизни, направленным на достижение целевых уровней холестерина ЛНП, согласно рекомендациям (класс I; уровень доказательности A)

Первичной конечной точкой было возникновение первого сердечно-сосудистого события, определенного как смерть от ИБС, не приведший к смерти (нефатальный) не связанный с инвазивной процедурой инфаркт миокарда, оживление после остановки сердца и фатальный или нефатальный инсульт [26].

Средние уровни холестерина ЛНП были 77 мг/дл (2,0 ммоль/л) в группе применения 80 мг аторвастатина и 101 мг/дл (2,6 ммоль/л) – в группе применения 10 мг аторвастатина [26]. Первичная конечная точка зафиксирована в 8,7% случаев в группе получавших 80 мг аторвастатина и в 10,9% случаев в группе получавших 10 мг аторвастатина [26]. В группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, частота развития первого инсульта была достоверно ($p = 0,02$) меньше, чем в группе больных, получавших аторвастатин в дозе 10 мг, – на 25% (HR = 0,75 (0,59–0,96) (рис. 1). Абсолютная частота развития инсульта составила 2,3 и 3,1% в группе высокой и низкой доз аторвастатина соответственно. В результате был сделан вывод о том, что интенсивная липидснижающая терапия 80 мг аторвастатина в сутки у больных стабильной стенокардией обеспечивает значимое клиническое преимущество по сравнению с лечением аторвастатином 10 мг/сут, в т. ч. в плане профилактики развития ишемического инсульта [26].

В исследовании MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) изучали эффективность аторвастатина по сравнению с плацебо у больных, перенесших острый коронарный синдром (инфаркт миокарда без зубца Q, крупноочаговый инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии). Всего в исследовании участвовали 3 086 больных, средний возраст которых составил 65 ± 12 лет [27]. Срок наблюдения составил 16 нед. В результате было установлено, что частота развития суммарной конечной точки (смерть,

нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с реанимационными мероприятиями, повторная госпитализация в связи с рецидивом ишемии) в группе аторвастатина ниже, чем в группе плацебо, – 14,8 против 17,4% соответственно ($p = 0,048$). В то же время частота инсультов в группе аторвастатина снижалась на 50% (!). Уровень холестерина ЛПНП под действием аторвастатина достоверно снизился на 40% (с 3,3 до 1,9 ммоль/л). Кроме того, на фоне приема аторвастатина отмечено значимое снижение провоспалительных маркеров (С-реактивный белок, сывороточный амилоид типа А). Так, С-реактивный белок на фоне применения аторвастатина к 16-й нед. лечения снизился на 85% и был на 34% меньше, чем в группе плацебо [28].

Обзор GREACE (Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation study) был проспективным рандомизированным открытым исследованием вторичной профилактики ИБС, в котором предполагалось, что структурированное лечение дислипидемии с титрованием дозы аторвастатина может позволить достичь целевых уровней холестерина соответственно Национальной образовательной программе по холестерину и обеспечить существенное снижение заболеваемости и смертности по сравнению со стандартной медицинской помощью [29]. В исследование были включены 1 600 пациентов (мужчины – 78%, женщины – 22%) с установленным диагнозом ИБС (перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и/или стенозом коронарных артерий > 70%) и ее стабильным течением в возрасте до 75 лет. Уровни холестерина ЛНП и триглицеридов сыворотки у них должны были составлять >2,6 и <4,5 ммоль/л соответственно. Пациенты были рандомизированы либо в группу структурированного лечения, либо в группу стандартного лечения. В группе структурированного лечения стартовая доза аторвастатина составляла 10 мг в день. Каждые 6 нед. проводилось обследование пациентов, и при необходимости доза титровалась до 80 мг/день для достижения целевого уровня холестерина ЛНП (<2,6 ммоль/л). Пациенты в группе стандартного лечения получали терапию, назначенную лечащим врачом. Пациентам из группы стандартного лечения не запрещалось назначение аторвастатина и других статинов. После титрования дозы аторвастатина за пациентами велось наблюдение в среднем три года с посещением клиники каждые 6 мес. [29].

Рисунок 1. TNT: инсульты

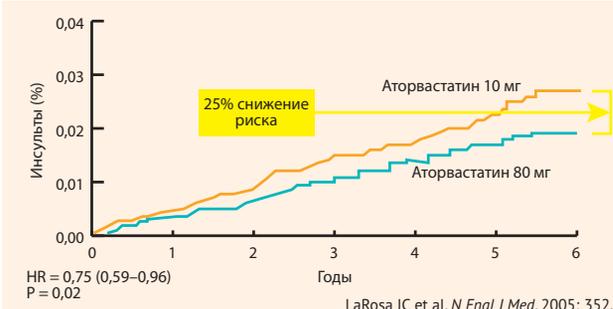
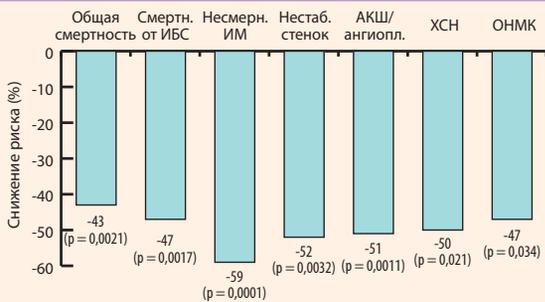


Рисунок 2. GREACE. Влияние аторвастатина 10–80 мг на первичные конечные точки у больных ИБС



V.G. Athyros et al. *Current Medical Research and Opinion*, 2001. 18; 4: 220-228.

К концу исследования на фоне приема аторвастатина снизились уровни холестерина ЛНП на 46%, триглицеридов – на 31% vs 5 и 3% соответственно в группе общей практики и повышение уровней ХС ЛВП на 7 и 2% соответственно [29]. При этом большинство больных, принимавших аторвастатин, достигали целевого значения холестерина ЛНП: 95 vs 3% в группе общей практики. Такие положительные изменения в липидах крови получены при использовании в основном средних доз аторвастатина: 20 мг/сут принимали 82% больных. Наиболее поразительными оказались клинические эффекты аторвастатина: у больных ИБС заметно снижался риск общей смерти на 43% ($p = 0,0021$), коронарной смерти на 47% ($p = 0,0017$), нефатального инфаркта миокарда на 59% ($p = 0,0001$), нестабильной стенокардии на 52% ($p = 0,0032$), частота развития хронической сердечной недостаточности на 50% ($p = 0,021$) и проведение реваскуляризационных вмешательств на 51% ($p = 0,0011$) (рис. 2). Риск инсульта также достоверно снизился – на 47% ($p = 0,034$) (рис. 2) [29].

Особенностью исследования GREACE в сравнении с другими по вторичной профилактике явилось то, что эффективность терапии аторвастатином сравнивалась с общепринятым в практике лечением больных ИБС, где подразумевался прием статинов, а не плацебо, как в других исследованиях. И этого следует, что если бы сравнение аторвастатина велось с плацебо, то это преимущество выглядело бы еще более внушительно.

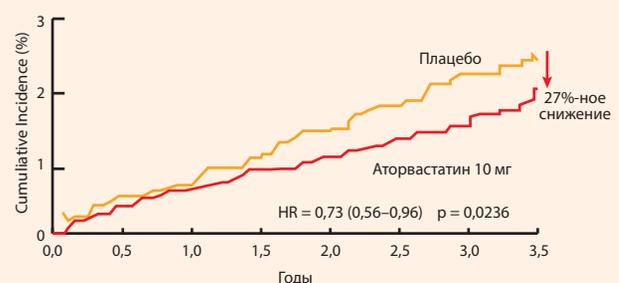
Получены убедительные данные об эффективности аторвастатина в профилактике инсульта и у больных без ИБС. Так, согласно результатам гиполипидемической ветви исследования ASCOT (ASCOT-LLA), у пациентов с контролируемой АГ без ИБС лечение аторвастатином статистически достоверно снижает частоту инсультов и коронарных событий [30]. В течение среднего срока наблюдений 3,3 года аторвастатин обуславливает относительное сокращение числа событий первичной конечной точки (инфаркт миокарда без смертельного исхода и ИБС со смертельным исходом) на 36% по сравнению с плацебо, что коррелировало с уменьшением концентрации ОХ и холестерина ЛНП в среднем на 1,1 и 1,0 ммоль/л соответственно. Также зафиксировано достоверное сниже-

ние риска развития инсульта по сравнению с плацебо – на 27% (рис. 3) [30]. В исследовании ASCOT приняли участие почти 20 тыс. больных с АГ, принимавших или не принимавших гипотензивные препараты, без инфаркта миокарда и других клинических проявлений ИБС в анамнезе, которые имели не менее трех дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [30].

Как исследования по типу «случай – контроль», так и проспективные эпидемиологические исследования у пациентов с инсультом подтвердили, что риск ишемического инсульта независимо увеличивает сахарный диабет, при этом относительный риск варьирует от 1,8 до почти 6-кратной величины [31]. Уровни стандартизированной по возрасту заболеваемости и отношения рисков свидетельствуют о том, что при сахарном диабете заболеваемость ишемическим инсультом повышена во всех возрастных группах, при этом риск был наиболее выражен у лиц моложе 65 лет. В исследовании SHS (Strong Heart Study) у 6,8% из 4 549 участвовавших пациентов в возрасте от 45 до 74 лет без инсульта в анамнезе первый инсульт возникал через 12–15 лет, при этом сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе увеличивали относительный риск до 2,05 [32].

Вывод о том, что статин целесообразно применять у каждого больного сахарным диабетом 2-го типа, независимо от уровня холестерина ЛНП, был сделан прежде всего на основании результатов исследования CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [33]. Это исследование, в котором изучалась эффективность применения аторвастатина у больных диабетом 2-го типа, было прекращено почти за 2 года до намеченного срока из-за очевидных преимуществ аторвастатина. В CARDS сравнены результаты лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и плацебо больных диабетом 2-го типа с относительно низким исходным уровнем холестерина ЛНП (максимальный предел для включения – 4,14 ммоль/л, или 160 мг/дл) без заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но с наличием по крайней мере одного из следующих признаков высокого риска (АГ, ретинопатия, микро- или макроальбуминурия, курение) [33]. Первичная конечная точка CARDS была комбинированной и включала наступление одного из следующих собы-

Рисунок 3. Исследование ASCOT-LLA. Вторичная конечная точка: фатальный и нефатальный инсульт



Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H et al, for the ASCOT investigators. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.

тий: смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, оживления после остановки сердца, коронарной реваскуляризации или инсульта [33].

Всего в исследование было включено 2 838 больных [33]. Характеристики контроля гликемии – средний HbA1c 7,8 и 7,9% соответственно в группах плацебо и аторвастатина, исходный уровень холестерина ЛНП (медианы) составил 118 мг/дл, или 3,05 ммоль/л, в группе аторвастатина и 119 мг/дл, или 3,07 ммоль/л, в группе плацебо. Медиана уровня триглицеридов в обеих группах – 150 мг/дл. Длительность наблюдения каждой группы составила примерно 4 года [33].

Содержание холестерина ЛНП во время исследования в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо было меньшим в среднем на 40% (на 46 мг/дл, или 1,19 ммоль/л), уровень триглицеридов – в среднем на 21% (на 35 мг/дл, или 0,4 ммоль/л), уровни ХЛВП оставались практически одинаковыми [33]. В группе аторвастатина уже после трех месяцев лечения доля больных с «целевым» уровнем холестерина ЛНП 2,6 ммоль/л, или 100 мг/дл, превысила 80%. Затем на протяжении 48 мес. она оставалась на уровне 80%. В группе плацебо доля таких больных колебалась в пределах 20–30%. Применение аторвастатина сопровождалось высокодостоверным уменьшением (относительно группы плацебо) частоты возникновения первичной конечной точки на 37%, причем это уменьшение было одинаковым в подгруппах больных с исходным уровнем холестерина ЛНП выше и ниже медианного уровня 3,06 ммоль/л [33]. Снижение риска инсультов в группе аторвастатина оказалось достоверным и составило 48% [33]. Таким образом, исследование CARDS показало, что у больных сахарным диабетом 2-го типа аторвастатин в дозе 10 мг/сут высокоэффективен в отношении снижения риска первого сердечно-сосудистого события, включая инсульт. Результаты CARDS также предполагают, что использование некоего порогового уровня холестерина ЛНП как обязательного маркера при решении вопроса о том, какой из больных диабетом должен получать лечение статинами, уже неоправданно. Принципиальным определяющим фактором должен быть общий сердечно-сосудистый риск, поэтому, согласно современным рекомендациям, все больные с сахарным диабетом 2-го типа должны получать статины.

Согласно результатам гиполипидемической ветви исследования ASCOT (ASCOT-LLA), у пациентов с контролируемой АГ без ИБС лечение аторвастатином статистически достоверно снижает частоту инсультов и коронарных событий

При ретроспективном анализе цитируемого выше исследования TNT (Treating to New Targets) у пациентов с ИБС и сахарным диабетом изучали эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых событий двух стратегий интенсивного снижения уровня холестерина ЛНП

путем назначения аторвастатина в высокой дозе (80 мг/сут) или низкой дозе (10 мг в сутки) [34]. В среднем через 4,9 года наблюдения лечение препаратом в более высокой дозе ассоциировалось с уменьшением периода времени до развития cerebrovasкулярного события на 40% (ОР: 0,69; 95% ДИ: 0,48–0,98; $p = 0,037$).

Таким образом, аторвастатин снижал риск первого инсульта у больных с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, сахарным диабетом. У пациентов с ИБС или некоторыми состояниями высокого сердечно-сосудистого риска (например, сахарным диабетом) с целью первичной профилактики ишемического инсульта рекомендуется назначить лечение ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы (статином) в дополнение к мероприятиям по терапевтическому изменению образа жизни, направленным на достижение целевых уровней холестерина ЛНП, как отражено в рекомендациях (*класс I; уровень доказательности A*) [3, 35].

Влияние других липид-модифицирующих препаратов, помимо статинов, на риск ишемического инсульта не установлено. Никотиновая кислота (ниацин) увеличивает уровень холестерина ЛВП и уменьшает уровни липопротеина-а [3, 35]. Долгосрочное наблюдение мужчин с инфарктом миокарда в анамнезе, которые участвовали в исследовании Coronary Drug Project, позволило обнаружить, что лечение ниацином уменьшило общую смертность, а также сопровождалось тенденцией к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Производные фиброевой кислоты, такие как гемфиброзил, фенофибрат и безафибрат, снижают уровень триглицеридов и повышают уровень холестерина ЛВП [3, 35]. В исследовании Bezafibrate Infarction Prevention с участием пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе или стабильной стенокардией, имевших уровни ХЛВП ≤ 45 мг/дл, безафибрат достоверно не снижал риск инфаркта миокарда или внезапной смерти (первичная конечная точка), а также риск инсульта (вторичная конечная точка) [37]. В исследовании VA-HIT, в котором участвовали мужчины с ИБС и низким уровнем ХЛВП, было обнаружено, что гемфиброзил снизил риск любых инсультов, в основном ишемических инсультов [38]. В исследовании FIELD фенофибрат не снизил риск достижения составной первичной конечной точки, включавшей смерть от ИБС или нефатальный инфаркт миокарда, и не снизил риск инсульта (вторичная конечная точка) [3].

Следовательно, лечение другими гиполипидемическими препаратами, такими как производные фиброевой кислоты, секвестранты желчных кислот, ниацин, может обсуждаться у пациентов, у которых целевые уровни холестерина ЛНП при лечении статинами не достигаются либо имеется непереносимость статинов, однако эффективность этих препаратов в снижении риска инсульта не установлена (*класс IIb; уровень доказательности C*) [3].

Под вторичной профилактикой понимают профилактику повторного инсульта, если у пациента уже был инсульт (ишемический или геморрагический), или профилактику первого инсульта после ТИА. Риск возникновения ишемического инсульта после перенесенной ТИА в 12

раз выше по сравнению с пациентами того же пола и возраста без ТИА [2]. Значение вторичной профилактики в последние годы значительно возросло, поскольку в России достигнуты успехи в снижении смертности от инсульта и, следовательно, увеличилось количество выживших больных, нуждающихся уже во вторичной профилактике (профилактике повторного инсульта).

В большинстве исследований по вторичной профилактике с использованием аторвастатина (TNT, MIRACL, GREACE) было выявлено снижение смертности и/или существенное снижение риска инсульта

В настоящее время очевидно, что раннее назначение и длительное применение интенсивной статинотерапии предпочтительно у тех больных, кто перенес инсульт/ТИА независимо от наличия патологии коронарных сосудов. В российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V пересмотр, 2012 г.) подчеркивается, что статины рекомендуется назначать пациентам, перенесшим ишемический инсульт и ТИА, обусловленные атеросклерозом мозговых артерий [35].

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [39] впервые была четко доказана эффективность аторвастатина в дозе 80 мг для вторичной профилактики инсультов: у пациентов, недавно перенесших инсульт или ТИА, терапия аторвастатином привела к снижению риска всех инсультов (фатального и нефатального) на 16%, фатальных инсультов – на 43% [39]. Это было многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовал 4 731 пациент [39]. В исследование включали лиц старше 18 лет, перенесших инсульт (ишемический или геморрагический) или ТИА в предыдущие 6 мес. и не страдающих ИБС. К основным критериям исключения из исследования относились: наличие ИБС, фибрилляции предсердий или других потенциальных кардиальных причин тромбоэмболизма, перенесенные субарахноидальные кровоизлияния. Исходные уровни холестерина ЛНП у включенных больных были в рамках 100–190 мг/дл (2,6–4,9 ммоль/л). В SPARCL набирали больных с недавно перенесенными инсультами/ТИА (в пределах 6 мес. до рандомизации) [39].

Пациенты были рандомизированы на две группы: в одной из них к обычной терапии (антиромбоцитарные препараты, варфарин, антигипертензивные средства по показаниям) добавлялся аторвастатин 80 мг/сут, в другой – плацебо. В качестве первичной конечной точки регистрировался фатальный или нефатальный инсульт. Кроме того, оценивались вторичные точки, в т. ч. основные коронарные события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, необходимость проведения реанимационных мероприятий из-за остановки сердца). Средняя продолжительность наблюдения составила 4,9 года [39].

Полученные результаты свидетельствовали о том, что на фоне приема аторвастатина количество случаев инсультов (фатальных и нефатальных) уменьшилось по сравнению с плацебо на 16% (11,2 vs 13,1%, $p = 0,03$) [39]. Абсолютное уменьшение 5-летнего риска всех инсультов составило 2,2% ($p = 0,03$). Этот риск уменьшился за счет ишемических инсультов (частота ишемических инсультов достоверно снизилась на 23% ($p < 0,001$), частота ТИА – на 26%), в то время как частота геморрагических инсультов в группе аторвастатина несколько повысилась (55 случаев по сравнению с 33 случаями в группе плацебо), хотя количество фатальных геморрагических инсультов в обеих группах достоверно не отличалось (17 и 18 случаев соответственно) [39]. Авторы исследования подсчитали, что, для того чтобы предупредить один инсульт, необходимо в течение 5 лет пролечить аторвастатином 46 больных; чтобы предупредить какое-либо из основных сердечно-сосудистых событий – 29; чтобы избежать одной процедуры реваскуляризации – 32 пациента [39].

Кроме того, прием аторвастатина привел к снижению риска развития основных коронарных событий на 35% ($p = 0,003$), необходимости в реваскуляризации – на 45% ($p < 0,001$) [39]. Частота фатальных инсультов на фоне приема статина достоверно снизилась на 43% ($p = 0,03$). Снижение риска нефатальных инсультов в отдельности не было статистически значимым [39]. Количество серьезных побочных эффектов не отличалось в обеих группах, в т. ч. и риск рабдомиолиза (2 случая в группе аторвастатина, 3 – в группе плацебо). Аторвастатин в дозе 80 мг/сут хорошо переносился [39].

В исследовании Treating to New Targets был сделан вывод о том, что интенсивная липидснижающая терапия 80 мг аторвастатина в сутки у больных стабильной стенокардией обеспечивает значимое клиническое преимущество по сравнению с лечением аторвастатином 10 мг/сут, в т. ч. в плане профилактики развития ишемического инсульта

Авторы исследования пришли к выводу, что блестящие результаты данного исследования обусловлены главным образом гиполипидемическими эффектами статина. Уже через месяц лечения среднее содержание холестерина ЛНП в группе статинотерапии составляло 61,3 мг/дл (1,58 ммоль/л), т. е. снизилось на 53%, в то время как в группе плацебо оно практически не изменилось с начала исследования (133,5 мг/дл, или 3,45 ммоль/л). В среднем уровень холестерина ЛНП на протяжении исследования в группе аторвастатина оставался на достаточно низком уровне (73 мг/дл, или 1,9 ммоль/л), а в группе плацебо практически не изменялся по сравнению с исходными показателями (129 мг/дл, или 3,3 ммоль/л). В целом за время исследования снижение содержания холестерина ЛНП в группе аторвастатина по сравнению с контролем

составило 38%. Однако продемонстрированное влияние лечения на исходы существенно превышало ожидаемое при таком гиполипидемическом эффекте, поэтому авторы не исключают, что плейотропные эффекты аторвастатина также оказали благоприятное влияние на результаты исследования [39].

Таким образом, для профилактики ишемического инсульта и ТИА, как первого, так и повторного, аторвастатин является высокоэффективным препаратом, имеющим огромную доказательную базу.

Значение вторичной профилактики в последние годы значительно возросло. Это связано со снижением смертности от инсульта в России и увеличением количества выживших больных, которые нуждаются во вторичной профилактике

Высокая цена оригинальных препаратов и необходимость применения статинов в высоких дозах для достижения целевых уровней липидов делают необходимым широкое использование их генерических аналогов в условиях реальной клинической практики.

Стоимость генерических препаратов всегда значительно ниже, в т. ч. в экономически развитых странах. Доля генериков в США и Канаде составляет ~ 30%, в Великобритании, Германии, Дании и Голландии она доходит до 50% [40].

В настоящее время на российском рынке присутствует много генериков аторвастатина, что делает возможным их назначение практически всем пациентам, нуждающимся в нем. В этой связи важно быть уверенным в фармакокинетической и терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов аторвастатина оригинальному. В этом плане привлекает особое внимание препарат Аторис (фармацевтическая компания KRKA, Словения). На момент выпуска Аторис был первым генерическим аторвастатином в Европе. Более 25 тыс. пациентов уже приняли участие в клинических пострегистрационных исследованиях по эффективности и безопасности Аториса. В частности [41–44]:

- исследование INTER-ARS продемонстрировало полностью сопоставимые эффективность и безопасность Аториса и оригинального аторвастатина [41];
- исследование ФАРВАТЕР показало эффективное снижение уровня липидов, улучшение функции эндотелия и уменьшение жесткости сосудистой стенки у пациентов с ИБС и гиперлипидемией, принимавших Аторис [42];
- исследование ОСКАР продемонстрировало эффективность и безопасность Аториса в реальной клинической практике [43];
- исследование АТЛАНТИКА продемонстрировало эффективность и безопасность Аториса при длительном активном лечении пациентов с дислипидемией и повышенным абсолютным риском сердечно-сосудистых заболеваний [44].

В исследовании INTER-ARS (INTERNational multicenter randomized double-blind comparison study in parallel groups – Atoris versus Referent Statin) проводили непосредственное сравнение терапии Аторисом и оригинальным аторвастатином в рамках многоцентрового международного рандомизированного двойного слепого исследования, проведенного в Чешской Республике, Словении и Польше [41]. Оно продолжалось 16 нед. В нем приняли участие 117 мужчин и женщин с гиперлипидемией и абсолютным высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний: мужчины в возрасте 35–65 лет и женщины в возрасте 45–65 лет с гиперлипидемией (холестерин ЛНП 3 ммоль/л и выше) и высоким абсолютным риском 10-летней коронарной смерти – 9,51% и более. Отобранные пациенты в течение первых 4 нед. исследования принимали плацебо. Затем их поделили на две группы. Между группами не отмечалось статистически достоверной разницы в отношении пола, возраста, массы тела, уровня артериального давления и привычки курения. Пациенты первой группы принимали Аторис в дозе 10 или 20 мг (n = 57) в течение 6 нед., а пациенты второй группы принимали оригинальный аторвастатин в дозе 10 или 20 мг (n = 60). Начальная доза зависела от исходного уровня холестерина ЛНП. Через 6 и 12 нед. лечения у больных, принимавших Аторис и оригинальный аторвастатин, отмечалось достоверное и одинаковое снижение уровня холестерина ЛНП, что доказывает терапевтическую эквивалентность Аториса оригинальному аторвастатину. В результате исследования было показано статистически достоверное снижение общего холестерина (на 30,3%), триглицеридов (на 20,4%) при терапии Аторисом. Наблюдалось также снижение соотношения между апо-липопротеинами В и апо-липопротеинами А1 на 37,7%. Приведенные данные доказывают, что эффективность Аториса в снижении других липидных параметров и маркеров воспаления полностью сравнима с эффективностью оригинального аторвастатина (получена статистически недостоверная разница между двумя препаратами). Результаты исследования INTER-ARS показали клиническую эквивалентность Аториса оригинальному аторвастатину, хорошую терапевтическую эффективность в достижении целевых уровней липидов, прекрасный профиль переносимости Аториса в сравнении с оригинальным аторвастатином [41]. Таким образом, на сегодняшний день препарат Аторис – это единственный генерический аторвастатин с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату.

В исследовании ФАРВАТЕР прием Аториса в дозах 10 или 20 мг/сут в течение 6 нед. привел к значимому снижению уровней общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛНП [42]. Через 12 нед. терапии отмечено значимое улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации на 38,4% (10 мг/сут) и 45,4% (20 мг/сут). Значимое улучшение растяжимости сосудистой стенки на 27,6% (10 мг/сут) и 28,8% (20 мг/сут) было отмечено через 24 нед. лечения. Ригидность сосудистой стенки уменьшилась на 33,4% (p = 0,008) и 31,3% (p = 0,002) в группах приема 10 и 20 мг/сут соответственно [42].

Исследование ОСКАР («Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 гг.») продемонстрировало эффективность и безопасность Аториса в лечении российских пациентов [43]. В это исследование были включены 7 098 человек, более 50% которых уже имели верифицированную ишемическую болезнь сердца. 13,1% включенных пациентов (n = 930) принимали аторвастатин KRKA – Аторис (10 мг/сут). Через 8 нед. терапии Аторисом общий холестерин снизился на 22,7%, холестерин ЛНП – на 26,7% и триглицериды – на 24,0%. Общий сердечно-сосудистый риск уменьшился на 33% [43].

Целью исследования АТЛАНТИКА (Аторис в лечении пациентов с ИБС и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности) была оценка эффективности, безопасности применения аторвастатина и его влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий у лиц с первичной гиперхолестеринемией и пациентов с комбинированной гиперлипидемией [44]. Это было многоцентровое открытое рандомизированное (1 : 1 : 1) сравнительное контролируемое последовательное проспективное исследование в трех параллельных группах. Всего в исследовании приняли участие 655 пациентов (53% – женщины), средний возраст $61,6 \pm 8,0$ года, средний индекс массы тела $29,4 \pm 4,4$ кг/м². У 11,7% больных был сахарный диабет, у 86% – артериальная гипертензия, инфаркт миокарда перенесли ранее 22,8%, а острое нарушение мозгового кровообращения – 2,3%. Пациенты из группы А (n = 228) получали аторвастатин в стабильной дозе 10 мг/сут, из группы В (n = 216) – аторвастатин с титрованием дозы от 10 до 80 мг/сут, из группы С (n = 211) – обычную терапию, в т.ч. с назначением холестерин-снижающих препаратов. Период наблюдения составил 24 нед. [44].

**Исследование ОСКАР
(«Эпидемиология и особенности терапии
пациентов высокого риска в реальной
клинической практике 2005–2006 гг.»)
продemonстрировало эффективность и
безопасность Аториса в лечении пациентов**

Снижение концентрации холестерина ЛНП и достижение целевого уровня (<3 ммоль/л) было в группе А – 31,1 и 38,9%, в группе В – 38,6 и 67,6%, в группе С – 24,8 и 34,4% соответственно [44]. Сравнение вторичной и первичной профилактики: при применении аторвастатина достигали целевого уровня холестерина ЛНП (<2,5 ммоль/л): в группе А – 36,2 vs 54,8%, В – 64,8 vs 83,9% и С – 34,1 vs 36,4% пациентов. Кроме того, именно в группе активной титрации препарата Аторис, где средняя дозировка составила 28,6 мг, помимо эффективного достижения целевых уровней ЛНП, отмечено достоверное улучшение функции эндотелия и качества жизни пациентов уже через 12 нед. лечения.

**уникальная
30
МГ
дозировка**

**Надежный
путь к цели**

АТОРИС®
аторвастатин
таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг

Показания к применению:

- ☆ Гиперлипидемия;
- ☆ Первичная профилактика ССО;
- ☆ Вторичная профилактика ССО у пациентов с ИБС.

Способ применения и дозы:

- ☆ Один раз в любое время суток независимо от приема пищи

Форма отпуска:

- ☆ По рецепту врача.

Упаковка:

- ☆ 10 мг и 20 мг по 30 и 90 таблеток;
- ☆ 30 мг и 40 мг по 30 таблеток.

ССО - сердечно-сосудистые осложнения

Реклама

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.
Тел.: (495) 981-10-95. Факс (495) 981-10-91,
www.krka.ru

Авторы сделали заключение о том, что при первичной и вторичной профилактике более «агрессивная» терапия статинами позволяет намного лучше контролировать содержание атерогенных липидов крови. Результаты исследования АТЛАНТИКА послужили предпосылкой для вывода дополнительной дозировки аторвастатина: 30 мг. Благодаря наличию уникальной дозировки 30 мг препарат Аторис обеспечивает прицельный подход к терапии пациентов с ИБС, позволяя достичь целевых значений ЛНП уже на старте терапии [44].

Таким образом, в настоящее время гиполипидемическая терапия статинами рассматривается как долговременная стратегия первичной и вторичной профилактики инсульта, при этом наибольшую доказательную базу имеет аторвастатин. При назначении генерических препаратов одинаковая степень эффективности и безопасности гарантирована только в случае доказанной терапевтической эквивалентности оригинальному препарату и изученности у широкого круга пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Смертность населения Российской Федерации, 1998 г. (статистические материалы). М.: Минздрав РФ 2006; 36с.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2007, 8: 4-10.
- Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RJ, Hinchev JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality. *Stroke*, 2011, 42: 517-584.
- Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.*, 1989, 320: 904-910.
- Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*, 1999, 30: 2535-2540.
- Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol.*, 2003, 32: 563-572.
- Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke*, 2002, 33: 1863-1868.
- Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*, 2007, 68: 556-562.
- Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*, 2003, 34: 623-631.
- Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, Sivenius J, Benetou V, Tuomilehto J, Koudstaal PJ, Grobbee DE. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*, 2002, 56(1): 19-24.
- Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*, 2007, 38: 2718-2725.
- Suh I, Lee SH, Kim HC, Nam CM, Kim IS, Appel LJ. Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet*, 2001, 357: 922-925.
- Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke*, 2007, 38: 1104-1109.
- Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ*, 1994, 309: 11-15.
- Amarencu P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis*, 2008, 196: 489-496.
- Bowman TS, Sesso HD, Ma J, Kurth T, Kase CS, Stampfer MJ, Gaziano JM. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke*, 2003, 34: 2930-2934.
- Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Whitlock G, Woodward M. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation*, 2004, 110: 2678-2686.
- Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*, 2008, 300: 2142-2152.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*, 2007, 298: 309-316.
- Amarencu P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*, 2004, 35: 2902-2909.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 366: 1267-1278.
- Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.*, 2009, 8: 453-463.
- Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*, 2007, 297: 1344-1353.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2001, 357: 577-581.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*, 2002, 106: 2055-2060.
- La Rosa J, Grundy SM, Waters DD et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352(14): 1425-34.
- 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.
- Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study. *Circulation*, 2003, 108: 1560.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National cholesterol educational program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention: The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation Study (GREACE). *Cur Med Res Opin*, 2002, 18: 220-8.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen J, O'Brien E, Ostergren J, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149-1158.
- Guide to Clinical Preventive Services: Report of the U. S. Preventive Services Task Force. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1996. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book_hscps2ed1996&part_A19920. Accessed October 14, 2010.
- Zhang Y, Galloway JM, Welty TK, Wiebers DO, Whisnant JP, Devereux RB, Kizer JR, Howard BV, Cowan LD, Yeh J, Howard WJ, Wang W, Best L, Lee ET. Incidence and risk factors for stroke in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation*, 2008, 118: 1577-1584.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil NA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 685-96.
- Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*, 2006, 29: 1220-1226.

Полный список литературы вы можете запросить в редакцию.