

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ НОВЫХ (2016 год) ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

ПО УПРАВЛЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЯМИ И КОММЕНТАРИИ

В обзоре представлены основные положения новых рекомендаций Европейских сообществ по управлению дислипидемиями (ДЛП). Сделан акцент на экономическую составляющую профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), выделены четыре группы пациентов с уровнями риска от очень высокого до низкого, обозначены целевые значения липидов крови и значимость конкретных липидов и липопротеидов для определения риска, анализа типа ДЛП и целей гиполипидемической терапии. В обзоре рассмотрены показания для назначения статинов и комбинированной гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, гиполипидемическая терапия, статины.

M.G. BUBNOVA, MD, Prof., State Scientific and Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow
KEY PROVISIONS OF THE NEW (2016) EUROPEAN GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIAS AND COMMENTS

The review presents main provisions of the new recommendations of the European communities on the management of dyslipidemia (DLP). The emphasis on the economic component of the prevention of cardiovascular disease (CVD) is made, four groups of patients with levels of risk from very high to low, the target values of blood lipids and the importance of specific lipids and lipoproteins to determine the risk, analysis of the DLP type and goals of lipid-lowering therapy are determined. The review considers indications for prescription of statins and combination lipid-lowering therapy.

Keywords: cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, statins.

В 2016 г. были представлены новые рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского атеросклеротического сообщества (European Atherosclerosis Society, EAS) при поддержке Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, EACPR) по управлению дислипидемиями (ДЛП) [1]. В настоящих рекомендациях обсуждаются вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с фокусом на коррекцию атерогенных ДЛП.

В европейских рекомендациях подчеркивается, что ССЗ остаются ведущей причиной смертности. В Европе ежегодно умирает 4 млн человек от ССЗ – более 2,2 млн (55%) женщин и более 1,8 млн (45%) мужчин, хотя в возрасте до 60 лет сердечно-сосудистая смертность преобладает у мужчин [2].

Стремление к здоровому образу жизни на популяционном уровне экономически более эффективно, чем лекарственная терапия (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B)

Рекомендации состоят из 12 глав, в которых обсуждаются следующие вопросы: что включает в себя профилактика ССЗ, что такое общий сердечно-сосудистый риск (СС-риск) и как его оценивать, какие липидные параметры в крови следует определять и как их интерпретировать, каковы цели гиполипидемической терапии, каковы немедикаментозные подходы к лечению

ДЛП, какие лекарственные средства применяются при гиперхолестеринемии (ГХС), гипертриглицеридемии (гиперТГ) и при низком уровне холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП), как управлять ДЛП в отдельных группах пациентов, как осуществлять мониторинг гиполипидемической терапии и какова стратегия повышения приверженности пациентов назначаемой терапии.

В представленном обзоре обсуждаются некоторые основные положения Европейских рекомендаций по управлению ДЛП.

ПОЛОЖЕНИЕ 1: КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ

В рекомендациях подчеркивается клинико-экономическая эффективность профилактики ССЗ и важность ее проведения как на популяционном уровне, так и у конкретных индивидуумов, в первую очередь у лиц с высоким риском ССЗ и пациентов с доказанными ССЗ. При этом доказанными экономически эффективными методами является изменение образа жизни, включающее соблюдение принципов здорового питания, повышение физической активности (ФА), отказ от курения, а также снижение факторов риска (ФР), таких как повышенный уровень ХС и артериального давления (АД). **Стремление к здоровому образу жизни на популяционном уровне экономически более эффективно, чем лекарственная терапия (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B).**

Экономическая эффективность профилактики зависит от различных факторов: исходной величины СС-риска, возраста популяции (индивидуума), стоимости лекарства

или других вмешательств, компенсации за выполненные процедуры и выбранной профилактической стратегии. Снижение смертности от ССЗ (более чем наполовину) в последние 30 лет объясняют уменьшением уровней ХС и снижением средних значений АД, а также уменьшением числа курящих [3–5]. Однако этой положительной тенденции частично противостоит наблюдаемое в последнее десятилетие увеличение других ФР – ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Росту абсолютного числа ССЗ также способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста [6].

В настоящее время для большинства не рекомендуется генотипирование для оценки риска пациента. Этот метод следует рассматривать при диагностике специфических генетических форм гиперлипидемий

Применение статинов для снижения уровня ХС крови и медикаментозный контроль АД являются экономически эффективными мерами [7–9]. В отчете национальной программы Великобритании (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) указывается, что снижение популяционного СС-риска под влиянием национальной программы Великобритании на 1% способно предупреждать развитие 25 000 случаев ССЗ и сохранять 40 млн евро ежегодно [10]. Вероятно, существенную роль в снижении СС-риска в популяции может сыграть внедрение в практику назначения лицам старше 55 лет комбинированной таблетки («полипилла») [11, 12]. Однако в рекомендациях справедливо указывается на необходимость проведения более масштабных исследований с целью подтверждения реальной эффективности «полипилла» для первичной профилактики.

В рекомендациях подчеркивается важность пожизненного улучшения образа жизни и длительного сохранения пониженных уровней ХС и АД у здоровых лиц, пациентов с доказанными ССЗ или с высоким риском их развития в любом возрасте.

ПОЛОЖЕНИЕ 2: ОЦЕНКА ОБЩЕГО СС-РИСКА

Величина СС-риска пациента складывается из суммарного влияния разных ФР. Как и в предыдущих европейских рекомендациях определять величину СС-риска предлагается по системе SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Эта система идентифицирует СС-риск у лиц без доказанных ССЗ (т. е. в первичной профилактике). Исключения составляют пациенты с документированными ССЗ, СД 1-го и 2-го типов, очень высоким уровнем индивидуальных ФР, хронической болезнью почек (ХБП), имеющие автоматически очень высокий или высокий СС-риск. Система SCORE включает в себя следующие ФР: уровень общего ХС и АД, статус курения, пол и возраст. Для улучшения оценки риска в электронной системе SCORE (HeartScore) включена концентрация ХС ЛВП.

В рекомендациях-2016, как и ранее, выделяют четыре группы СС-риска:

Группа очень высокого СС-риска:

■ Доказанные ССЗ: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС), коронарная реваскуляризация – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ), другие процедуры реваскуляризации на артериях, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), периферический атеросклероз. К этой группе относят также лиц с документированными признаками атеросклероза, выявленными методами коронарной ангиографии, ультразвукового или томографического исследований.

■ СД с поражением органов-мишеней (ПОМ) (например, с протеинурией) или «большими» ФР (курение, ГХС, артериальная гипертония (АГ)).

■ Тяжелые ХБП: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м².

■ Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥10%.

Группа высокого СС-риска:

■ Заметное повышение одного ФР, в частности общего ХС > 8 ммоль/л (при семейной ГХС) или АД ≥180/110 мм рт. ст.

■ Большинство других пациентов с СД (некоторые пациенты СД 1-го типа могут иметь низкий или умеренный СС-риск).

■ Умеренная степень выраженности ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²).

■ Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥5% и < 10%.

Группа умеренного СС-риска:

■ Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥1% и <5%.

Группа низкого СС-риска:

■ Величина 10-летнего СС-риска по SCORE <1%.

Для пациентов с умеренным СС-риском с целью улучшения его классификации предлагается определять другие метаболические факторы, включая концентрацию аполипопротеина (апо) В, липопротеина (а) (ЛП (а)), триглицеридов (ТГ), высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ). В таблице 1 представлены рекомендации по оценке СС-риска.

К факторам, модифицирующим величину СС-риска, предлагается также относить ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м² и абдоминальное ожирение (окружность талии (ОТ) ≥94 см для мужчин и ≥80 см для жен-

Таблица 1. Рекомендации по оценке СС-риска

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Общий СС-риск с помощью системы SCORE рекомендуется оценивать у асимптомных лиц старше 40 лет без доказанных ССЗ, диабета, ХБП или семейной ГХС	I	C
Высокий и очень высокий СС-риск определяется у пациентов с доказанными ССЗ, СД, тяжелыми и умеренно выраженными ХБП, высоким уровнем одного ФР, семейной ГХС или с величиной СС-риска по системе SCORE ≥5%	I	C

Таблица 2. Рекомендации по анализу липидов до начала терапии

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ХС ЛНП – первичная цель анализа	I	C
ХС ЛВП – рекомендуется определять	I	C
ТГ – дополнительная информация о риске и выборе терапии	I	C
ХС не-ЛВП – рекомендуется для определения, особенно при высоких ТГ	I	C
Апо В – альтернатива определению ХС не-ЛВП	Ila	C
ЛП (а) – рекомендован для определения в селективной когорте пациентов для уточнения величины СС-риска	Ila	C
Общий ХС – обычно недостаточно для характеристики ДЛП	Ilb	C

щин), низкую ФА, стресс, семейную историю развития ишемической болезни сердца (ИБС) в возрасте < 55 лет у мужчин и <60 лет у женщин, аутоиммунные воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, псориаз и др.), психиатрические нарушения, инъекционное лечение состояния иммунодефицита, фибрилляцию предсердий (ФП), гипертрофию левого желудочка, ХЗБ, синдром обструктивного апноэ.

В настоящее время для большинства не рекомендуется генотипирование для оценки риска пациента. Этот метод следует рассматривать при диагностике специфических генетических форм гиперлипидемий (ГЛП).

Статины остаются препаратами первого выбора в управлении ДЛП. Подчеркивается, что степень снижения уровня ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между разными статинами

Россия как страна с высокими показателями сердечно-сосудистой смертности $\geq 450/100\ 000$ для мужчин или $\geq 350/100\ 000$ для женщин (согласно статистике ВОЗ в 2012 г.) отнесена к странам высокого СС-риска.

ПОЛОЖЕНИЕ 3: ОЦЕНКА ЛИПИДНЫХ ПАРАМЕТРОВ

Скрининг липидов крови на выявление ДЛП рекомендуется у всех взрослых лиц в возрасте ≥ 40 лет для мужчин и ≥ 50 лет для женщин (или в период менопаузы), особенно при наличии других ФР. ХС ЛНП рассматривается как первичная цель липидного анализа для скрининга, оценки СС-риска, диагностики и лечения.

Предлагаемый для внедрения в клиническую практику ХС не-ЛВП отражает общее количество атерогенных липопротеидов (ЛП), включая ЛП, богатые ТГ, и хорошо

соотносится с уровнем аполипопротеина (апо) В. Этот показатель представляет собой разницу между общим ХС и ХС ЛВП и, очевидно, является даже лучшим индикатором риска, чем ХС ЛНП. В таблице 2 представлены рекомендации по анализу липидов крови до начала терапии с целью характеристики ДЛП.

ПОЛОЖЕНИЕ 4: ЦЕЛИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В новых рекомендациях по управлению ДЛП представлен дифференцированный подход к контролю уровня разных липидов и ЛП в крови, определены цели гиполипидемической терапии и обозначены целевые уровни ХС ЛНП для конкретной величины СС-риска. Липиды и ЛП, рекомендуемые и не рекомендуемые к анализу при выборе цели гиполипидемической терапии, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Рекомендации для оценки липидов и ЛП в качестве целей гиполипидемической терапии в профилактике ССЗ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ХС ЛНП – рекомендуется как первичная цель терапии	I	A
Общий ХС – может рассматриваться как цель терапии только при невозможности определения ХС ЛНП	Ila	A
ХС не-ЛВП – следует рассматривать как вторичную цель терапии у лиц с гиперТГ, СД и метаболическим синдромом	Ila	B
Апо В – следует рассматривать как вторичную цель терапии, когда это возможно	Ila	B
ХС ЛВП – не следует рассматривать как показатель цели гиполипидемической терапии	III	A
Величина отношения апо В/апоА1 и ХС не-ЛВП/ХС ЛВП – не рекомендованы в качестве определения цели терапии	III	B

Уровень ХС ЛНП по-прежнему рекомендуется в качестве первичной цели гиполипидемической терапии. ТГ не является целью гиполипидемической терапии, за исключением пациентов с высокими ТГ и низким ХС ЛВП. В то же время концентрацию ТГ $> 1,7$ ммоль/л следует рассматривать как маркер повышенного СС-риска. Уровень ТГ > 10 ммоль/л расценивается как тяжелая гиперТГ, которая ассоциирована с высоким риском развития панкреатита.

Известно, что низкий уровень ХС ЛВП увеличивает СС-риск. В то же время нет четких доказательств, что повышение данного липопротеида снижает СС-риск. Поэтому уровень ХС ЛВП не рекомендуется в качестве цели гиполипидемической терапии в профилактике ССЗ,

но его уровень >1,0 ммоль/л у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин является маркером низкого СС-риска. Уровень ХС не-ЛВП особенно полезно рассчитывать при отсутствии достижении цели ХС ЛНП и при гиперТГ.

В рекомендациях подтверждается, что интервенционная стратегия гиполипидемической терапии основывается на величине СС-риска и уровне ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови. В таблице 4 представлены целевые уровни ХС ЛНП с учетом конкретного СС-риска.

Таблица 4. Рекомендации по целевому уровню ХС ЛНП

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Пациент очень высокого СС-риска: ХС ЛНП как цель терапии < 1,8 ммоль/л или снижение на ≥50%, если ХС ЛНП в пределах 1,8–3,5 ммоль/л	I	B
Пациент высокого СС-риска: ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л или снижение на ≥50%, если ХС ЛНП в пределах 2,6–5,2 ммоль/л	I	B
Пациент низкого или умеренного СС-риска: ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л	Ila	C

В рекомендациях 2016 г. указывается, что связь между снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением СС-риска прямая. При любом исходном уровне ХС ЛНП величина снижения относительного риска (ОР) развития ССО остается постоянной. Хотя известно, что при исходно более высоких значениях ХС ЛНП и/или величине СС-риска следует ожидать большее снижение абсолютно-го риска ССО. При этом клиническая польза от снижения уровня ХС ЛНП не зависит от того, с помощью какого класса препаратов достигается это снижение.

В рекомендациях 2016 г. отсутствуют нижние пределы снижения уровня ХС ЛНП, хотя подчеркивается, что снижать ХС ЛНП целесообразно как можно ниже, по крайней мере у пациентов очень высокого СС-риска.

Рекомендации по достижению вторичной цели гиполипидемической терапии:

- ХС не-ЛВП – <2,6 ммоль/л при очень высоком СС-риске и <3,4 ммоль/л при высоком СС-риске (при этом цель ХС не-ЛВП калькулируется как цель ХС ЛНП + 0,8 ммоль/л).
- Апо В <80 мг/дл при очень высоком СС-риске и <100 мг/л при высоком СС-риске.

Цели терапии, направленной на профилактику ССЗ и риска их осложнений, включают также:

- отказ от курения (в любой форме),
- соблюдение диеты с низким содержанием насыщенного жира,
- достижение и поддержание ИМТ 20–25 кг/м² и ОТ < 94 см для мужчин и < 80 см для женщин,
- уровень АД <140/90 мм рт. ст. (уровни АД могут быть ниже у пациентов с СД 2-го типа и у пациентов без СД на антигипертензивной терапии),

- при СД концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c) <7% (<53 ммоль/моль),

- повышение ФА: 2,5–5 ч умеренной ФА в неделю или 30–60 минут в большинстве дней.

ПОЛОЖЕНИЕ 5: ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящих рекомендациях позиция статинов в лечении нарушений липидного обмена не только не изменилась, но даже укрепилась. **Статины остаются препаратами первого выбора в управлении ДЛП.** Подчеркивается, что степень снижения уровня ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между разными статинами. Имеются также внутрииндивидуальные вариации в снижении уровня ХС ЛНП на те же самые дозы статина. Плохой ответ на терапию статинами в клинических исследованиях можно объяснить не только низкой приверженностью пациентов терапии, но и мутациями генов, кодирующих метаболизм ХС, транспорт статина и его метаболизм в печени.

В крупном метаанализе СТТ (Cholesterol Treatment Trialists) с включением 170 000 пациентов из 26 рандомизированных клинических исследований показано, что каждое снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопряжено с 10%-ным снижением всех случаев смертности и 20%-ным снижением смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) [13]. Риск основных сердечно-сосудистых событий (СС-событий) снижается на 23% и инсульта на 17% на каждый 1 ммоль/л снижения концентрации ХС ЛНП.

В таблице 5 представлены рекомендации по лечению ГХС. Современная тенденция в профилактике ССЗ через коррекцию ХС ЛНП – это исходное назначение статина в высокой или максимально переносимой дозе.

Таблица 5. Рекомендации по лечению ГХС

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Статины в высокой дозе или максимально переносимой дозе для достижения цели	I	A
При непереносимости статинов эзетимиб или секвестранты желчных кислот	Ila	C
При недостижении цели ХС ЛНП		
Комбинация <i>статинов + эзетимиба</i>	Ila	B
Комбинация <i>статинов + секвестранты желчных кислот</i>	Ilb	C
У пациентов с высоким СС-риском при сохранении высокого уровня ХС ЛНП, несмотря на терапию максимальной дозой статина, в комбинации с эзетимибом или у пациентов с непереносимостью статина рассмотреть назначение ингибитора PCSK9	Ilb	C
Примечание. PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кесксин типа 9.		

Клиническое преимущество интенсивной терапии в снижении риска ССО было продемонстрировано в двух ранее выполненных исследованиях с оригинальным аторвастатином (Липримар): TNT (Treating to New Targets), где у больных с доказанной ИБС ($n = 10\,001$) и уровнем ХС ЛНП $< 3,4$ ммоль/л сравнивался клинический эффект длительной терапии (4,9 года) двумя дозами аторвастатина – высокой (80 мг) и низкой (10 мг), а также в исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering), оценивающим у больных, недавно перенесших ИМ ($n = 8\,888$), клиническую пользу длительного (4,8 лет) приема аторвастатина в дозе 80 мг (высокая доза) и симвастатина в дозе 20 мг (низкая доза) [14, 15]. В таблице 6 представлены сравнительные эффекты от терапии статинами в двух режимах назначения.

В новых рекомендациях сделан акцент на целесообразность активного перехода к комбинированной терапии в условиях недостижения цели ХС ЛНП на терапии статинами. В качестве первой линии рассматривается комбинация статина с эзетимибом

У пациентов с высоким СС-риском и гиперТГ (при уровне ТГ $> 2,3$ ммоль/л) в качестве препаратов первой линии может рассматриваться назначение статинов (класс IIb, уровень B). Такие статины, как аторвастатин, розувастатин и питавастатин, продемонстрировали заметное снижение уровня ТГ, особенно в высокой дозе при повышенных ТГ. При сохранении уровня ТГ $> 2,3$ ммоль/л и высокого СС-риска статины рекомендовано комбинировать с

фенофибратом (класс IIb, уровень C). Если уровень ТГ недостаточно снижается посредством статинов и/или фибратов, то можно назначить омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в дозе 2–4 г/день (при хорошей переносимости). У больных с повышенными уровнями ТГ первичной целью является достижение целевого значения ХС ЛНП в соответствии с величиной СС-риска пациента.

Статины способны повышать уровень ХС ЛВП на 5–10%. В новых рекомендациях обозначается позиция, что статины наряду с фибратами могут рассматриваться для повышения низкого уровня ХС ЛВП (класс IIb, уровень B). Эффективность фибратов в повышении уровня ХС ЛВП более заметна у лиц с СД 2-го типа (класс IIb, уровень B).

ПОЛОЖЕНИЕ 6: КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

В рекомендациях четко определена роль терапии, назначаемой на «вершине» статинов, для снижения СС-риска. В новых рекомендациях сделан акцент на целесообразность активного перехода к комбинированной терапии в условиях недостижения цели ХС ЛНП на терапии статинами. В качестве первой линии рассматривается комбинация статина с эзетимибом.

Комбинированная терапия (статин + эзетимиб) особенно показана пациентам с высоким и очень высоким СС-риском, где имеются проблемы с достижением цели терапии на максимально переносимой дозе статина, или при непереносимости высокой дозы статина. В первую очередь это пациенты с семейной ГХС, ОКС, после реваскуляризации миокарда, ХБП, после трансплантации органов, пожилые, а также пациенты других групп.

Таблица 6. Клиническое преимущество интенсивной терапии (аторвастатин 80 мг) в снижении риска ССО у больных ИБС в рандомизированных исследованиях

Исследование TNT		Исследование IDEAL	
Клинические исходы	Аторвастатин 80 мг vs Аторвастатин 10 мг	Клинические исходы	Аторвастатин 80 мг vs Симвастатин 20 мг
Уровни ХС ЛНП к концу терапии	2,0 ммоль/л vs 2,6 ммоль/л	Уровни ХС ЛНП к концу терапии	2,1 ммоль/л vs 2,7 ммоль/л
ОР (95%-ный доверительный интервал), достоверность (p)			
Основные СС-события	0,78 (0,69–0,89) p < 0,001	Любое СС-событие	0,84 (0,78–0,91) p < 0,001
Любое коронарное событие	0,79 (0,73–0,86) p < 0,001	Любое осложнение ИБС	0,84 (0,76–0,91) p < 0,001
ИМ нефатальный	0,78 (0,66–0,93) p = 0,004	ИМ нефатальный	0,83 (0,71–0,98) p = 0,02
Инсульт фатальный и нефатальный	0,75 (0,59–0,96) p = 0,02	Реваскуляризация миокарда	0,77 (0,69–0,86) p < 0,001
Госпитализация с первично диагностированной ХСН	0,74 (0,59–0,94) p = 0,01	Заболевания периферических артерий	0,76 (0,61–0,96) p = 0,02

В рекомендациях отражен процесс «осмысления» позиции нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов PCSK9 в качестве второй линии комбинированной терапии (к статинам, эзетимибу или к комбинации *статин + эзетимиб*).

Особое место в показаниях ингибиторов PCSK9 отводится наследственным нарушениям метаболизма липидов – гомозиготной и гетерозиготной семейной ГХС (СГХС). Пациенты с гетерозиготной СГХС требуют лечения высокими дозами статинов, часто в комбинации с эзетимибом (*класс I, уровень C*). Цель такой терапии – достижение уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, а в присутствии ССЗ < 1,8 ммоль/л (*класс IIa, уровень C*). Если цель не достигнута, то рекомендуется максимально возможное снижение ХС ЛНП с использованием комбинированной терапии (*класс IIa, уровень C*).

Лечение посредством ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у пациентов с ССЗ или с другими факторами высокого СС-риска, семейной историей ИБС в очень молодом возрасте, высоким уровнем ЛП (а) и при непереносимости статинов (*класс IIa, уровень C*). Антитела к PCSK9 недавно были зарегистрированы для лечения больных с СГХС. Показано, что они очень эффективны в снижении ХС ЛНП – в среднем на 60% на «вершине» терапии статинами.

Конечно же, в отношении более широкого применения ингибиторов PCSK9 остаются вопросы, которые связаны с тем, что они пока испытаны в относительно небольших и краткосрочных исследованиях, что достаточно для исследований 3-й фазы, но недостаточно, чтобы оценить отдаленные результаты, побочные свойства. Наконец, высокая стоимость ингибиторов PCSK 9, вероятно, будет фактором, ограничивающим их широкое применение.

ПОЛОЖЕНИЕ 7: ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ

Статины рассматриваются как первая линия терапии и достижения целевого уровня ХС ЛНП у большинства пациентов. При этом хотелось бы остановиться на некоторых отдельных группах пациентов, где назначение гиполипидемической терапии является предметом дискуссии.

Женщины. Полезность назначения статинов женщинам в первичной профилактике менее доказана по сравнению с мужчинами. Это обусловлено их более низким риском и меньшим количеством участников в рандомизированных исследованиях. Однако выполненные мета-анализы подчеркивают аналогичный эффект от терапии статинами у женщин и мужчин в первичной и вторичной профилактике. Итак, статины рекомендуются женщинам в качестве средства первичной профилактики при высоком СС-риске и всем пациенткам во вторичной профилактике. Липидснижающая терапия не должна назначаться в период планируемой беременности, в течение беременности и в период кормления ребенка (могут рассматриваться только секвестранты желчных кислот).

Пожилые. Статины эффективны у пожилых пациентов с доказанными ССЗ, как и у молодых (*класс I, уровень A*).

Однако в рекомендациях подчеркивается, что из-за коморбидных состояний и изменений фармакокинетики лекарств терапию статинами следует начинать с низких доз и далее титровать до такой же цели, как и у молодых (*класс IIa, уровень C*). Статины в первичной профилактике показаны пожилым при наличии АГ, курении, ДЛП, СД (*класс IIa, уровень B*). В рекомендациях подчеркивается, что данные об эффективности статинов в возрасте 80–85 лет ограничены.

СД и метаболический синдром (МС). Атерогенная ДЛП, выявляемая при СД, – один из важных ФР развития ССЗ. При этом первичной целью назначаемой гиполипидемической терапии является коррекция уровня ХС ЛНП посредством статинов. При недостижении цели ХС ЛНП на монотерапии статинами следует переводить пациентов на комбинированную терапию. Пациенты с СД 2-го типа моложе 40 лет с короткой историей сахароснижающей терапии, отсутствием ФР и ПОМ, уровнем ХС ЛНП <2,6 ммоль/л не нуждаются в липидснижающей терапии.

Статины показаны всем пациентам СД 1-го типа с микроальбуминурией и/или ХБП для снижения уровня ХС ЛНП (по крайней мере на 50%) в качестве препаратов первого выбора независимо от исходной концентрации ХС ЛНП (*класс I, уровень C*).

ОКС и реваскуляризация миокарда. Для данной категории пациентов доказано рутинное раннее назначение статинов в интенсивном режиме и на длительный срок при отсутствии противопоказаний или истории их непереносимости (*табл. 7*).

Таблица 7. Рекомендации по гиполипидемической терапии у больных с ОКС и подвергнутых эндоваскулярному вмешательству на коронарных артериях

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Всем пациентам с ОКС инициировать сразу после госпитализации или продолжить терапию статином в высокой дозе вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП	I	A
Если ХС ЛНП не у цели после высокой (переносимой) дозы статина – перейти на комбинацию <i>статин + эзетимиб</i>	IIa	B
Если ХС ЛНП не у цели на высокой дозе статина или в комбинации с эзетимибом – рекомендовать ингибиторы PCSK9 на «вершине» гиполипидемической терапии (монотерапия либо в комбинации с эзетимибом при непереносимости статинов или противопоказаниях)	IIa	C
Анализ липидов повторить через 4–6 нед. после ОКС для коррекции терапии	IIa	C
Рутинную терапию статинами перед ЧКВ или нагрузочную дозу (при хронической терапии) рассмотреть при элективной ЧКВ и/или при ОКСбпСТ	IIa	A

Впервые о клинической пользе раннего рутинного назначения высоких доз статинов больным ОКС при любом исходном уровне ХС ЛНП стали активно говорить после получения результатов проспективного рандомизированного исследования MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Substudy), где аторвастатин в высокой дозе 80 мг назначался в первые 24–96 ч после развития ОКС [16]. 16-недельная терапия способствовала снижению на 16% ($p = 0,048$) частоты возникновения первичной комбинированной конечной точки (случаев смерти от всех причин, нефатального ИМ, эпизодов остановки сердца с оживлением и повторной ишемии миокарда с ее объективными признаками, требующими срочной повторной госпитализации) и уменьшению на 26% ($p = 0,02$) частоты развития ишемии миокарда, требующей срочной повторной госпитализации.

Статины рекомендуются женщинам в качестве средства первичной профилактики при высоком СС-риске и всем пациенткам во вторичной профилактике. Липидснижающая терапия не должна назначаться в период планируемой беременности, в течение беременности и в период кормления ребенка

В рекомендациях указывается, что назначение низких доз статинов при ОКС можно рассмотреть только при высоком риске нежелательных явлений (НЯ) на высокой дозе статинов, в первую очередь у пожилых, пациентов с нарушениями функции печени и почек или при потенциально нежелательных взаимодействиях с сопутствующей терапией.

В новых рекомендациях также подчеркивается, что при ОКС управление липидами и их нарушениями следует рассмотреть в контексте изменения пациентами образа жизни и через их активное участие в кардиореабилитации. Colivicchi F. и соавт. оценивали влияние на клинические события перехода больных, перенесших ОКС, с высокоинтенсивной терапии статинами на терапию умеренной интенсивности в последующие 12 мес. после выписки из стационара ($n = 1\ 321$) [17]. Оказалось, что переключение 42,2% пациентов после ОКС с 80 мг аторвастатина на меньшую дозу или другой статин провоцировало рост концентрации ХС ЛНП в сыворотке крови и увеличение частоты развития ССО к концу года в 2,7 раза ($p = 0,004$). В то же время участие пациентов в кардиореабилитационных программах содействовало продолжению приема 80 мг аторвастатина (отмечалось повышение приверженности на 36%, $p = 0,02$).

Ранее назначение аторвастатина в дозе 40 мг за 7 дней до инвазивного вмешательства на коронарных артериях пациентам со стабильной стенокардией, не принимавшим статины, в рандомизированном исследовании ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) снижало риск повреждения миокарда во время процедуры [18]. Назначение высокой дозы статина пациентам, получав-

шим уже терапию статинами, или нагрузочной дозы статина перед электрофизиологической ЧКВ и/или при ОКСбпСТ достоверно улучшало коронарный кровоток, снижало риск повреждений миокарда и предотвращало ССО [19].

В исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes) назначение аторвастатина в дозе 80 мг за 12 часов до ЧКВ с добавлением 40 мг аторвастатина перед процедурой на фоне 600 мг нагрузочной дозы клопидогрела и 100 мг ацетилсалициловой кислоты больным ИМ без подъема сегмента ST с последующим их переходом на прием 40 мг аторвастатина в течение 30 дней сопровождалось снижением риска развития ИМ в 3 раза ($p = 0,04$) и всех ССО (смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация миокарда) в 3,4 раза ($p = 0,01$) [20]. Выполненный в исследовании многофакторный анализ идентифицировал терапию аторвастатином перед инвазивным вмешательством в качестве предиктора низкого риска ССО к 30-му дню (ОР 0,12, 95% доверительный интервал 0,05–0,50, $p = 0,004$) в отличие от терапии бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

В рекомендациях также отмечается, что назначение статина до инвазивной процедуры снижает риск контраст-индуцированного повреждения почек [21].

ХБП. Пациенты с ХБП 3–5-й стадии имеют высокий и очень высокий СС-риск (класс I, уровень A). Статины или комбинация *статинов + эзетимиб* рекомендуются пациентам без гемодиализа (класс I, уровень A). У пациентов, получающих статины, эзетимиб или комбинацию *статинов + эзетимиб*, в период гемодиализа отменять гиполипидемическую терапию следует продолжать, особенно при ССЗ (класс IIa, уровень C). У пациентов на гемодиализе без ССЗ, обусловленных атеросклерозом, инициировать назначения статина не следует (класс III, уровень A). Предпочтение имеют статины, которые элиминируются через печень (аторвастатин, флувастатин, питавастатин).

Трансплантация органов (сердце, почки). Статины как первая линия терапии может рассматриваться у пациентов, перенесших трансплантацию органов (сердца, почки) (класс I, уровень C). Однако инициировать терапию следует с низких доз и далее осторожно титровать (особенно на терапии циклоспорином). При непереносимости статинов или плохом контроле ДЛП на максимально переносимой дозе статина следует добавить эзетимиб при высоком уровне ХС ЛНП, фибраты при гиперТГ и/или низком ХС ЛВП (класс IIb, уровень C).

В новых рекомендациях подчеркивается, что при ОКС управление липидами и их нарушениями следует рассмотреть в контексте изменения пациентами образа жизни и через их активное участие в кардиореабилитации

Заболевания периферических сосудов. В данную группу заболеваний включены атеросклеротические поражения периферических артерий: сонных, бедренных, мезентериальных, почечных. Часто к этой группе относят пора-

жение аорты. Пациенты с данными поражениями относятся к категории очень высокого СС-риска (*класс I, уровень A*) и требуют назначения статинов в высокой или максимально переносимой дозе до достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л.

Статины могут быть рассмотрены для профилактики прогрессирования аневризмы абдоминального отдела аорты (*класс IIa, уровень B*). Статины особенно эффективны в предупреждении роста малой (<55 мм в диаметре) аневризмы абдоминального отдела аорты (по данным метаанализа) [22].

Инсульт. Интенсивная терапия статинами рекомендуется пациентам с историей некардиоэмболического ишемического инсульта или ТИА с целью вторичной профилактики (*класс I, уровень A*). Наибольшая польза от назначения статина имеется у пациентов с атеротромботической этиологией сосудистого события.

Эффективность высокой (80 мг) дозы аторвастатина в течение 4,9 года у пациентов, перенесших инсульт или ТИА в сроки от 1 до 6 мес. с исходным уровнем ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л и $\leq 4,9$ ммоль/л (т. е. умеренная ГХС) и ≤ 3 баллов по шкале Рэнкина, была продемонстрирована в исследовании SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level). Аторвастатин в дозе 80 мг снизил риск всех повторных инсультов (фатального и нефатального) на 16% ($p = 0,03$), ишемического инсульта на 22% ($p = 0,04$), фатального инсульта на 43%

($p = 0,03$), а также риск серьезных коронарных событий на 35% ($p = 0,003$), ОКС на 35% ($p < 0,001$), реваскуляризации миокарда на 45% ($p < 0,001$) [23].

Интенсивная терапия статинами рекомендуется пациентам с историей некардиоэмболического ишемического инсульта или ТИА с целью вторичной профилактики (класс I, уровень A)

В настоящих рекомендациях обозначены группы пациентов, которым гиполипидемическая терапия в качестве профилактического средства не рекомендуется:

- Пациентам с сердечной недостаточностью (СН) при отсутствии других показаний для ее назначения (исключение составляют омега 3-ПНЖК, которые могут быть назначены в дозе 1 г/день на фоне оптимальной терапии, *класс IIb, уровень B*).
- Пациентам с аортальным стенозом без ИБС или других показаний.
- Пациентам с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, псориазом и антифосфолипидным синдромом).
- Пациентам с ХБП на гемодиализе (при наличии атеросклеротических заболеваний – индивидуальный подход).
- Пациентам с кардиоэмболическим или геморрагическим инсультом (в том числе в анамнезе).

ЛИПРИМАР®

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Зарегистрирован в 118 странах
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

ТОЛЬКО ЛИПРИМАР® ПРЕДЛАГАЕТ ПАЦИЕНТАМ ТРИ ПРЕИМУЩЕСТВА, ВАЖНЫЕ У СТАТИНОВ

СИЛА

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

УВЕРЕННОСТЬ

ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПРИВОДИТ К ДОСТИЖЕНИЮ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА²⁻⁴

СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов⁵⁻⁹

ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ сердечно-сосудистых осложнений¹⁰

ООО «Пфайзер», Россия, Москва, 123112, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на набережной», блок С, Тел.: +7 (495) 287 5000, факс: +7 (495) 287 5300, www.pfizer.com; www.pfizerprofi.ru

ЛИПРИМАР
аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.

Торговое название: Липримар®, Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: П 010140101. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. Показан к применению гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете для снижения плазменного общего холестерина, ХС-ЛПНП, триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперлипидемией (гетероэритерный вариант или комбинированный), семейной гиперлипидемией (гомоэритерный тип III и IIIb по классификации Фридерикса), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гиперлипидемией семейной гиперлипидемической в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (взбиримо, ПНЖ-кислоты или если такие методы лечения неадекватны). Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов, имеющие высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска: вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности и инфарктов миокарда, инсульта, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активные заболевания печени или повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови несущего генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетероэритерной семейной гиперлипидемии (применение противопоказано) и детей в возрасте до 10 лет; одновременное применение с сульфидной кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применять у пациентов, занятых работой, требующей повышенной концентрации внимания и скорости двигательных реакций; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. Способ применения и дозы: adults, в любой время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперлипидемия и комбинированная гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; семейная гиперлипидемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки, дозу следует подбирать индивидуально и определять активность доз каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с до 18 лет при гетероэритерной семейной гиперлипидемии: начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки у пациентов с недостаточностью функции печени до необходимости снизить при дальнейшем контроле активности трансаминаз. Противопоказания: атеротромботический синдром (АТС) и апалиноантеросклероз (АПТС) у пациентов с недостаточностью функции почек и у пациентов, требующих коррекции дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами являются: головная боль, боль в горле, насморк, головокружение, запор, метеоризм, диарея, тошнота, диспепсия, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечная слабость, расстройство желудка, результаты «вечерних» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатининфосфокиназы, миопатическая реакция, гипотриглицемия, назоэпифорит. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой – 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг, 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. После окончания приема препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. 1. Витальные данные компании «Пфайзер», 2. Liu M.R. et al. BMJ 2003; 326: 1423–1429. 3. Jones PH, et al. Am J Cardiol 2003; 92(10): 1247–1254. 4. Olsson K, et al. Circulation 2004; 110: 1091–105. 5. Sever P, et al. Lancet 2003; 361: 1143–48. 6. Colwell PA, et al. Lancet 2004; 364: 885–891. 7. Cannon CP, et al. Circulation 2002; 106: 2963–2973. 8. Schwartz GG, et al. JAMA 2001; 286: 2753–2763. 9. Alvarado R, et al. N Engl J Med 2006; 355: 248–257. 10. Методика оценки эффективности применения препарата Липримар® П10140101-080915.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в последних Европейских рекомендациях отчетливо прослеживаются следующие тенденции: приоритет в первичной профилактике (на популяционном уровне) отводится немедикаментозным методам воздействия, проведена детализация скрининга по выявлению ДЛП, определены целевые уровни для гиполипидемической терапии, причем в целом ряде случаев оговариваются возможности использования в качестве целевого уровня значения ХС, не связанного с ХС ЛВП. В области терапии основным средством коррекции ДЛП остаются статины, причем в максимально переносимых дозах, более широко рекомендуется назначение комби-

нированной терапии, в особенности при семейной ГХС или непереносимости статинов, а также назначение принципиально нового класса препаратов – ингибиторов PCSK9, что дает возможность дополнительного снижения ХС ЛНП.

В рекомендациях представлены подходы к коррекции ДЛП в различных группах больных, у которых широкое применение гиполипидемической терапии вызывало дискуссии, вопросы и настороженность во врачебном сообществе. Речь идет о пожилых больных, больных с ХПН, больных с СД и т.д. Хотелось бы надеяться, что появление новых Европейских рекомендаций послужит стимулом к пересмотру Российских рекомендаций (дата их издания 2012 г.) и улучшению клинической практики.



ЛИТЕРАТУРА

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O., Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings Catriona S. (UK), Ulf Landmesser (Germany), Pedersen TR., Reiner Z, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren MWM, Vlachopoulos Ch, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2016, 37: 2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur Heart J*, 2015, 36: 2696-705.
- Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1046-56.
- Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013, 6: 634-642.
- Unal B, Sozmen K, Arik H, Gerçeklioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O., Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health*, 2013, 13: 1135.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1333-41.
- McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*, 2014, 35: 290-8.
- Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeow W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*, 2007, 11: 1-160, iii-iv.
- Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009, 16: 541-9.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 2003, 326: 1419.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*, 2006, 68: 679-86.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1670-81.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear Ch, Barter P, Fruchart J-Ch, Gotto AM, Greten H, Kastelein, Shepherd J, Wenger NK 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: 1425-35.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl Ch, Szarek M, Tsai J. for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2005, 294: 2437-45.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiger A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1711-8.
- Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2010, doi:10.1016/j.ijcard.2010.07.006.
- Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 558-65.
- Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 332-9.
- Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention Results of the ARMYDA-ACS Randomized Trial. *Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1272-8.
- Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med*, 2014, 127: 987-1000.
- Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umemoto T, Group A. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012, 44: 287-292.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006, 355: 549-59.