

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ¹, М.В. ГОЛШМИД¹, И.М. КУЗЬМИНА², И.И. СИНИЦИНА¹¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России² НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА

С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В статье обсуждаются новые данные, полученные в ходе выполнения нескольких крупных обсервационных исследований, в которых оценивали качество профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, в современной популяции. Обсуждается проблема недостаточно частого использования гиполипидемических препаратов в современной клинической практике. Приводятся новые данные о преимуществах применения статинов, и в частности аторвастатина, с целью не только вторичной, но и первичной профилактики, а также о сохранении эффективности и безопасности терапии статинами в течение длительного периода. Рассматриваются возможные преимущества применения аторвастатина, включая возможность более быстрого достижения клинического эффекта, которое было отмечено в ходе выполнения РКИ, что может играть роль при выборе определенного статина в определенных клинических ситуациях. Обсуждаются недавно опубликованные результаты анализа данных об участниках исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm), которые были получены при длительном наблюдении. Приводятся новые данные о, возможно, чрезмерно консервативном подходе к выбору целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, которые были получены в ходе выполнения крупных обсервационных исследований. Рассматривается современная концепция «изначальной профилактики» сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Приводятся недавно полученные данные об особенностях применения аторвастатина в клинической практике, которые могут стать дополнительным основанием для увеличения частоты его применения в клинической практике с целью как вторичной, так и первичной профилактики.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, статины, аторвастатин, первичная профилактика, вторичная профилактика.

S.R. GILYAREVSKY¹, M.V. GOLSHMID¹, I.M. KUZMINA², I.I. SINITSINA¹¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia² Sklifosovsky First Aid Research Institute

NEW CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE USE OF ATORVASTATIN FOR PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF COMPLICATIONS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

The article discusses new data obtained in the course of several large observational studies evaluating the quality of prevention of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis in the modern population. It also considers the the problem of insufficiently frequent use of lipid-lowering drugs in modern clinical practice. New data are presented on the benefits of using statins, in particular atorvastatin, for the purpose of not only secondary, but also primary prevention, as well as the preservation of the efficacy and safety of statin therapy over a long period. Possible benefits of using atorvastatin are discussed, including the possibility of more rapid achievement of the clinical effect that was reported during the randomized controlled clinical trial, which can play a role in the choice of certain statins in certain clinical situations. The recently published results of the analysis of data on the subjects of the ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) study, which were obtained with long-term follow-up, are discussed. The article considers the new data on the probably excessively conservative approach to the selection of target levels of low-density lipoprotein cholesterol in the blood that were obtained during the large observational studies. The modern concept of “primary prevention” of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis is considered. The recent data presented in the article include the features of the use of atorvastatin in clinical practice, which may be an additional reason for increasing the frequency of its use in clinical practice for the purpose of both secondary and primary prevention.

Keywords: cardiovascular diseases, statins, atorvastatin, primary prevention, secondary prevention.

Если предположить, что число научных статей, посвященных оценке эффективности применения определенного вмешательства, прямо пропорционально частоте использования его возможностей в клинической практике, то проблем с использованием статинов с целью профилактики развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний не было бы. К настоящему времени опубликовано не менее 50 000 статей, посвященных эффектам применения статинов или механизмам их действия.

Однако на самом деле, по данным обсервационных исследований, частота применения статинов, даже при использовании современных относительно консервативных подходов к определению тактики их использования, остается недостаточной. Приведем несколько примеров.

НИЗКАЯ ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ В СОВРЕМЕННО КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

По данным исследования, включавшего репрезентативную выборку взрослых лиц 40–75 лет, жителей Соединенного Королевства и США (10 375 и 7 687 участников соответственно), у которых при включении в исследование не было диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (ССЗ), но риск их развития в течение 10 лет составлял не менее 7,5%, частота использования статинов с целью первичной профилактики была явно недостаточной [1]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в Соединенном Королевстве и США лица с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) не принимают статины в 46 и 49,7% случаев соответственно.

В соответствии с современными рекомендациями по профилактике развития ССЗ, интенсивность терапии, направленной на снижение риска развития таких заболеваний, должна соответствовать определенному абсолютному риску развития новых ССЗ [2–6]. Для оценки абсолютного риска развития первого ССЗ используют такие многофакторные шкалы риска, как Фремингемские шкалы риска, шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и шкала QRISK, которые были разработаны на основании данных, полученных в ходе выполнения обсервационных когортных исследований [7, 8].

Результаты еще одного современного обсервационного исследования, включавшего почти 100 000 больных с установленным диагнозом ССЗ, оказание медицинской помощи которым оплачивалось страховой компанией США Medicare, также указывали на недостаточно частое применение статинов, а также необоснованно невысокую частоту использования интенсивных режимов приема статинов, которые в большинстве случаев показаны в таких случаях [9]. В группе мужчин с ССЗ частота использования высокоинтенсивного, умеренно интенсивного и низкоинтенсивного режима применения статинов составляла 20, 32 и 4% соответственно. Причем 26% больных не соблюдали предписанный режим приема статинов, а 18% больных вообще не принимали статины. В группе женщин

частота использования высокоинтенсивного, умеренно интенсивного и низкоинтенсивного режима применения статинов составляла 12, 28 и 5% соответственно; причем 27% женщин не соблюдали предписанный режим терапии, а 29% женщин вообще не принимали статины. Результаты анализа свидетельствовали о сходном увеличении риска смерти у мужчин и женщин при снижении интенсивности режима приема статинов. Причем наибольшие преимущества по влиянию на риск смерти были связаны с применением интенсивных режимов терапии статинами.

Такие данные обращают на себя особое внимание в связи с осознанием в целом, по-видимому, слишком консервативных подходов к тактике приема статинов.

Однако недавно были получены данные, позволяющие предположить, что рекомендуемые на сегодняшний день подходы к определению показаний к применению статинов с целью первичной профилактики можно считать неоправданно консервативными.

НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТАХ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, у лиц с низким 10-летним риском развития осложнений ССЗ применение статинов с целью первичной профилактики показано только у лиц с концентрацией ХС ЛПНП более 4,9 ммоль/л [2, 3]. Однако недавно в журнале *Circulation* были опубликованы результаты обсервационного исследования (CCLS – Cooper Center Longitudinal Study) [10], в ходе выполнения которого впервые были полученыстораживающие данные о связи между концентрацией холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или ХС не-липопротеинов высокой плотности (не-ЛПВП) и смертностью от осложнений ССЗ у лиц, не имеющих в анамнезе диагностированного ССЗ, у которых расчетный риск ССЗ в течение 10 лет соответствует менее 7,5%. Результаты исследования, включавшего 36 375 участников (72% мужчин, медиана возраста 42 года; медиана продолжительности наблюдения 26,8 года), свидетельствовали о том, что по сравнению с подгруппой лиц с концентрацией ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л отмечалось статистически значимое увеличение риска смерти от осложнений ССЗ в подгруппах лиц с уровнем ХС ЛПНП в диапазоне от 2,6 до 3,34 ммоль/л (отношение риска 1,4 при 95% ДИ от 1,1 до 1,7), от 3,35 до 4,13 ммоль/л (отношение риска 1,3 при 95% ДИ от 1,1 до 1,6), от 4,14 до 4,92 ммоль/л (отношение риска 1,9 при 95% ДИ от 1,5 до 2,4) и 4,92 ммоль/л или более (отношение риска 1,7 при 95% ДИ от 1,3 до 2,3). По данным анализа, выполненного с учетом факторов риска ССЗ, сохранялась статистически значимая связь между концентрацией ХС ЛПНП в диапазоне от 4,14 до 4,9 ммоль/л и 4,92 ммоль/л или более и смертностью от осложнений ССЗ (отношение риска для концентрации ХС ЛПНП в диапазоне от 4,14 до 4,9 ммоль/л достигало 1,7 при 95% ДИ от 1,4 до 2,2, для концентрации ХС ЛПНП 4,92 ммоль/л и более – 1,5 при 95% ДИ от 1,2 до 2,1). При ограничении анализа данными об участниках, у которых 10-летний риск осложнений ССЗ был менее 5%,

не отмечалось уменьшения силы связи между концентрацией ХС ЛПНП и ХС не-ЛПНП со смертностью от осложнений ССЗ. Таким образом, впервые получены данные о том, что в подгруппе лиц с низким риском развития ССЗ концентрация ХС ЛПНП в крови 4,4 ммоль/л и более была независимо связана с увеличением на 50–80% относительного риска развития осложнений ССЗ. Такие данные в будущем могут стать одним из оснований для изменения тактики применения статинов с расширением показаний к их использованию.

В пользу применения гиполипидемической терапии с целью профилактики развития бессимптомного атеросклероза при более низких концентрациях ХС ЛПНП свидетельствуют, по крайней мере отчасти, и результаты проспективного обсервационного исследования PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) [11], включавшего лиц без известных ФР ССЗ. В исследование было включено 4184 участника, служащих Bank Santander Headquarters (Мадрид, Испания), в возрасте 40–54 лет. У 1779 участников отсутствовали известные факторы риска (средний возраст $45 \pm 4,1$ года; 50,3% женщин); причем у части участников ($n = 740$) уровень ФР считался оптимальным (АД менее 120/80 мм рт. ст., концентрация общего ХС менее 5,18 ммоль/л, уровень глюкозы в крови натощак менее 5,6 ммоль/л и уровень гликированного гемоглобина менее 5,7 ммоль/л).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что распространенность субклинического атеросклероза (наличие признаков атеросклеротических бляшек или кальцификации коронарных артерий) достигала 49,7%. Причем такие факторы, как мужской пол, возраст и концентрация ХС ЛПНП, были независимо связаны как с наличием, так и распространенностью атеросклероза и в подгруппе лиц, не имеющих известных факторов риска, и в подгруппе лиц с оптимальной выраженностью факторов риска. Так, при увеличении концентрации ХС ЛПН на каждые 0,26 ммоль/л отношение шансов у лиц без известных ФР и лиц с оптимальной выраженностью ФР составляло 1,14 и 1,18 соответственно. Причем с увеличением концентрации ХС ЛПНП отмечалось линейное и статистически значимое увеличение распространенности атеросклероза, частота которого составляла 11% в подгруппе лиц с уровнем ХС ЛПНП от 1,55 до 1,81 ммоль/л и 64% в подгруппе лиц с уровнем ХС ЛПНП от 3,9 до 1,81 ммоль/л ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты данного исследования позволяют предположить, что атеросклероз развивается у лиц среднего возраста при отсутствии известных ФР даже при уровнях ХС ЛПНП, которые в настоящее время считаются нормальными или оптимальными. Это следует учитывать при обсуждении подходов к так называемой изначальной профилактике («primordial prevention») ССЗ, при которой воздействуют не только на ФР развития осложнений ССЗ, но и на профилактику самих ФР.

Очевидно, что решить проблему профилактики развития атеросклероза только с помощью вмешательств, направленных на изменение образа жизни, невозможно. Так, результаты обсервационного исследования, выпол-

ненного в Швеции [12], в которое был включен 20 721 мужчина (возраст от 45 до 79 лет) при отсутствии указаний в анамнезе на рак, ССЗ, сахарный диабет или артериальную гипертензию и при отсутствии повышенного уровня ХС в крови, свидетельствовали о возможности снижения относительного риска развития (ОР) инфаркта миокарда в течение 12 лет наблюдения на 86% (ОР = 0,14 при 95% ДИ от 0,04 до 0,43) при наличии 5 факторов, определяющих низкий риск развития такого исхода. Однако все 5 факторов низкого риска: здоровое питание; умеренное потребление алкоголя от 10 до 30 г/день; отсутствие курения; достаточный уровень физической активности – ходьба или езда на велосипеде не менее 40 мин в день и более, интенсивные нагрузки в течение не менее 1 часа один раз в неделю; окружность талии менее 95 см – выявлялись лишь у 1% мужчин.

ВЫБОР СТАТИНА С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Выбор статина в настоящее время определяется прежде всего его мощностью, т. е. способностью снижать концентрацию ХС ЛПНП в крови, и в определенной степени доказательствами его эффективности, которые были получены в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ). К мощным статинам, с помощью которых можно обеспечивать интенсивные режимы их применения, в настоящее время относят только аторвастатин и розувастатин. Причем эффективность приема аторвастатина была подтверждена в большем числе РКИ, которые выполнялись не только с целью вторичной, но и первичной профилактики. Так, до сих пор продолжают обсуждаться результаты исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) [13]. Поводом для такого обсуждения стали недавно опубликованные результаты длительного (в течение 16 лет) наблюдения за участниками исследования ASCOT-LLA [14]. Напомним, что результаты этого крупного исследования свидетельствовали о том, что у больных с артериальной гипертензией и нормальным или незначительно повышенным уровнем ХС в крови применение статинов снижает риск развития осложнений ишемической болезни сердца [13]. Прием аторвастатина по 10 мг/сут по сравнению с плацебо в среднем в течение 3,3 года снижал комбинированный показатель частоты развития несмертельного инфаркта миокарда и смертности от ИБС на 36% (при снижении абсолютного риска развития таких неблагоприятных исходов на 1,1%). Средняя концентрация общего ХС в крови исходно составляла 5,5 ммоль/л; в группах аторвастатина и плацебо этот показатель снизился на 1,3 и 0,3 ммоль/л соответственно. Следует напомнить, что после опубликования результатов ASCOT-LLA некоторые эксперты [15] указывали на то, что преждевременное завершение исследования затрудняет анализ возможных отдаленных эффектов применения статина. В частности, оставалось неизвест-

ным, будут ли при более длительном применении статинов сохраняться достигнутые в ходе выполнения исследования положительные эффекты. После завершения исследования ASCOT-LLA больным рекомендовали либо продолжить прием небольшой дозы статина, либо начать его применение, так что к концу исследования ASCOT-BPLA (другая часть исследования ASCOT, в которой оценивалась тактика применения антигипертензивных препаратов) частота использования статина в группе больных, которые первоначально распределялись в группу аторвастатина и группу плацебо, достигала 63 и 56% соответственно. Недавно опубликованные результаты длительного наблюдения (в течение 16 лет, т.е. более чем в течение 10 лет после завершения РКИ) за участниками исследования ASCOT-LLA свидетельствовали о статистически значимом снижении на 15% смертности от осложнений ССЗ в группе применения статина по сравнению с группой приема плацебо в ходе выполнения основной части исследования ASCOT-LLA (отношение риска 0,85 при 95% доверительном интервале от 0,72 до 0,99; $p = 0,0395$). Таким образом, более раннее начало приема статина в течение многих лет обуславливает влияние на прогноз, даже при использовании его в низкой дозе.

Однако в некоторых случаях на выбор определенного статина могут влиять не только данные о сохранении его эффектов в течение многих лет, но и подтверждение быстрого достижения клинического эффекта, или так называемый показатель продолжительности периода до развития преимуществ (ППРП).

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПЕРИОДА ДО РАЗВИТИЯ ПРЕИМУЩЕСТВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Очевидно, что показатель ППРП может иметь значение при оценке эффективности вмешательств у пациентов 2 групп: 1) у лиц с очень высоким риском развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, включая больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и/или лиц, имеющих 10-летний расчетный риск развития инфаркта миокарда или инсульта более 20%; 2) у лиц очень пожилого возраста, у которых имеется ограниченная продолжительность жизни.

В отношении лиц очень пожилого возраста необходимость оценки показателя ППРП касается случаев назначения статинов с целью первичной профилактики, так как с целью вторичной профилактики статины применяют независимо от возраста и предполагаемой продолжительности жизни.

К настоящему моменту выполнено более 20 крупных рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований по оценке эффективности применения статинов; причем в большинстве из них отмечена статистически значимая эффективность, которую оценивали по основному показателю частоты развития неблагоприятных исходов. В некоторых из таких РКИ эффекты приема статина сравнивали с плацебо [13, 16–28], а в других сравнивали эффективность применения разных статинов

или разных доз одного и того же статина [29–31]. Кроме того, были выполнены исследования, подтверждающие эффективность применения гиполипидемических препаратов, которые относятся к другим классам (холестирамин, гемфиброзил, эзетимиб, эволокумаб, алирокумаб и анацетрапид) [32–38].

В ходе выполнения анализа, результаты которого недавно были опубликованы, показатель ППРП оценивали с помощью визуальной оценки кривых Каплана – Мейера, отражающих частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основные показатели, которые были получены в РКИ гиполипидемических препаратов [39]. В целом в 24 РКИ ППРП варьировала между 1 и 36 мес. (в среднем 13,1 мес.); причем в РКИ по сравнительной оценке статинов с плацебо ($n = 14$) средняя ППРП составляла 11,1 мес., а во всех РКИ статинов в целом ($n = 17$) – 10,3 мес. В РКИ по оценке эффектов других гиполипидемических препаратов средняя ППРП достигала 20 мес. ($n = 7$). Следует отметить, что в обоих исследованиях (EINSTEIN и ODYSSEY) по оценке эффектов применения ингибиторов фермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 – PCSK9) ППРП составляла 12 мес. [36, 37].

В ходе выполнения анализа кривых Каплана – Мейера для основного показателя для каждого РКИ строили суммарную кривую с помощью вычитания из данных группы сравнения данных для группы вмешательства. Точка пересечения суммарной кривой с осью X (осью абсцисс), отражающей продолжительность периода наблюдения в ходе исследований, соответствовала точке достижения ППРП для каждого РКИ. Естественно, что такой анализ позволял рассчитать лишь приближение к ППРП, так как в него включали кривые Каплана – Мейера, построенные для отдельных исследований в целом, но не индивидуальные данные об участниках исследований. С целью уменьшения искажений в анализ было включено только 15 из 24 РКИ.

По мнению авторов анализа [39], на выявленные различия по ППРП могло повлиять несколько факторов, включая такие как: 1) число развившихся неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, которое зависит как от объема выборки, так и от частоты развития неблагоприятных исходов; 2) исходная концентрация ХС ЛПНП; 3) выраженность снижения ХС ЛПНП; 4) показания к применению статинов (например, такие как первичная профилактика ССЗ, коронарная болезнь сердца (КБС) со стабильным течением; вторичная профилактика после перенесенного ОКС); 5) особенность применяемого препарата (статины или гиполипидемические средства, отличные от статинов).

Очевидно, что преимущества в группе лечения не проявятся до тех пор, пока не разовьется хотя бы несколько неблагоприятных исходов. Число неблагоприятных исходов зависит от числа больных, у которых имеется риск развития изучаемого исхода (объем выборки) и частоты развития такого исхода. Например, в ходе выполнения исследования, в котором разовьется 200 исходов в течение первых 6 мес., имеется более высокая вероят-

ность раннего выявления преимуществ по сравнению с исследованием, в котором за такой же период разовьется только 20 исходов.

С другой стороны, можно предполагать, что имеется связь между выраженностью снижения концентрации ХС ЛПНП и степенью снижения риска развития осложнений ССЗ. В ходе выполнения анализа результатов РКИ статинов было установлено, что снижение уровня ХС ЛПНП в крови на каждый 1 ммоль/л соответствует СОР развития осложнений ССЗ на 22% [40]. В ходе выполнения исследований статинов по сравнению с исследованиями гиполипидемических препаратов, не относящихся к классу статинов, при снижении концентрации ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л в течение первого года СОР осложнений ССЗ составляло 9%, а в последующие года – 22–28% [40]. В целом можно предполагать, что чем более выражено снижение числа неблагоприятных исходов, тем меньше будет ППРП. Однако результаты анализа графиков свидетельствовали о слабой связи между такими показателями [39].

Исходную концентрацию ХС ЛПНП также теоретически можно рассматривать как фактор, влияющий на ППРП. Для каждого определенного относительного снижения концентрации ХС ЛПНП в процентах абсолютное снижение уровня ХС ЛПНП будет увеличиваться с увеличением исходной концентрации ХС ЛПНП, т.е. более высокий исходный уровень ХС ЛПНП будет сопровождаться более выраженным его абсолютным снижением. Очень высокий исходный уровень ХС ЛПНП отмечался в исследовании LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) [33] и исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [17]. Однако ни в одном из них ППРП не была особенно короткой. После получения результатов исследования 4S по этическим соображениям стали считать нецелесообразным оставлять без лечения больных с таким высоким уровнем ХС ЛПНП. Учитывая, что оба указанных исследования завершились с положительным результатом, можно считать, что ППРП не связана с исходным ХС ЛПНП. Характеристики участников исследования, вероятно, могут влиять на ППРП. В когорте больных с ОКС частота развития неблагоприятных исходов существенно выше по сравнению с когортой больных со стабильным течением КБС. Более высокая частота таких исходов в ранние сроки после рандомизации могла бы быть прогностическим фактором меньшей ППРП.

Применение статинов может оказывать положительные эффекты в ранние сроки после начала их приема за счет положительного влияния на несколько патофизиологических звеньев заболевания у больных с ОКС, включая такие как дисфункция эндотелия, воспаление, реактивность тромбоцитов и повышенная свертываемость крови [41, 42]. Распространено мнение о том, что прием статинов у таких больных оказывает положительное влияние на риск развития осложнений ССЗ в ранние сроки после начала их применения именно за счет таких механизмов. В связи с этим следует напомнить, что в ходе выполнения крупного РКИ IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [35] по оценке эффективности добавления эзетимиба по сравнению с

плацебо к симвастатину у больных, недавно перенесших ОКС, ППРП не была короткой, т.е. применение гиполипидемического препарата, не относящегося к классу статинов, не сопровождалось более ранним началом клинического эффекта. Известно, что в отсутствие ОКС ППРП была сходной у лиц без установленного диагноза КБС и у больных со стабильным течением КБС. В ходе выполнения исследований статинов с целью первичной профилактики ППРП варьировала в очень широком диапазоне – от 1 до 30 мес. [13, 25].

Ну и наконец, наиболее сложный и важный вопрос: зависит ли ППРП от того, какой конкретно препарат применяется для снижения концентрации ХС ЛПНП? Имеющиеся доказательные данные позволяют предположить о правомочности гипотезы о влиянии приема конкретного статина на ППРП.

Результаты анализа, выполненного R.J. Barter и D.D. Waters [39], свидетельствуют о том, что в целом в 17 РКИ статинов ППРП в среднем составляла 10,3 мес., в то время как в 7 РКИ гиполипидемических препаратов, относящихся к другим классам, она в среднем достигала 20 мес. Результаты отдельного анализа РКИ, в которых изучались разные статины, указывали на то, что при применении аторвастатина ППРП была меньше по сравнению с использованием других статинов. В ходе выполнения 6 РКИ по оценке эффективности применения аторвастатина ППРП в среднем составляла лишь 4,75 мес., в то время как в 11 РКИ по оценке эффекта других статинов ППРП достигала в среднем 13,4 мес.

Почему прием аторвастатина мог сопровождаться меньшей ППРП? Ранее возможные факторы, определяющие снижение ППРП, указывались в данной статье. Имеются данные о том, что при метаболизме аторвастатина образуются активные метаболиты, которые действуют как антиоксиданты и оказывают благоприятное влияние на липопротеины [43–45]. Наличие сопоставимых по таким эффектам метаболитов не отмечено [39]. В частности, имеются данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о том, что только активные метаболиты аторвастатина специфически подавляют окисление мелких плотных частиц ХС ЛПНП [44].

Следует отметить, что обсуждаемый анализ имеет ряд ограничений. В частности, в момент расхождения кривых Каплана – Мейера различия между группами в большинстве случаев не достигали уровня статистической значимости, и, за одним исключением [41], авторы включенных в анализ РКИ не рассчитывали, в какой момент различия между группами становились статистически значимыми. Причем нужно помнить о том, что при выявлении статистической значимости различий между группами исследование могло прекращаться досрочно [13, 21]. Кроме того, определение точки расхождения могло, по крайней мере отчасти, определяться субъективными факторами и изменяться в зависимости от графического представления результатов РКИ. В частности, при представлении на графике преимущественно интересующей области возможного расхождения кривых изменялись результаты установления точки расхождения кривых [35].

НОВЫЕ ДАННЫЕ О БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

По мере накопления опыта практического применения статинов в целом стала очевидна безопасность их длительного приема. Несмотря на возможность развития токсического влияния статинов на печень, такой побочный эффект, по данным, полученным в течение 22 лет, отмечается настолько редко (1,2 на 100 000 леченых с развитием такого побочного эффекта обычно через 3–4 мес. от начала терапии) [46], что эксперты Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов не рекомендуют в качестве стандартной тактики оценку концентрации биохимических показателей функции печени у больных, принимающих статины [47], так как не были получены подтверждения ее эффективности для прогнозирования или предупреждения редких случаев тяжелого поражения печени, обусловленного применением статинов [48]. Более того, использование статинов считается безопасным у больных со стабильным течением таких болезней печени, как гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени и аутоиммунный гепатит, а также у больных, перенесших трансплантацию печени [49].

Небольшое увеличение относительного риска развития сахарного диабета на 9% в целом при использовании статинов свидетельствует о том, что такое нежелательное

явление отмечается преимущественно у лиц с преддиабетом [50].

Симптомы поражения мышц при применении статинов в клинической практике отмечались на порядок чаще, чем в ходе выполнения РКИ, что позволяет предположить в данном случае эффект ноцебо [51]. Напомним, что под эффектом ноцебо (от *лат.* *possebo* – «я поврежу») понимают сообщение об отрицательном действии препарата, которое основано только на отрицательном мнении человека о данном препарате или на предполагаемых отрицательных последствиях его применения [52].

В соответствии с новым вариантом клинических рекомендаций по тактике лечения артериальной гипертензии [53], для больных с артериальной гипертензией, риск развития осложнений ССЗ у которых соответствует даже низкому, считается обоснованным учитывать применение статинов с целью снижения концентрации ХС ЛПНП в крови менее 3 ммоль/л. В связи с этим следует обсудить недавно опубликованные результаты анализа данных об участниках исследования ASCOT-LLA, которое было посвящено сравнению частоты регистрации побочных эффектов, обусловленных приемом статинов, в период приема аторвастатина или плацебо с использованием слепого метода в ходе выполнения основной части РКИ и в период наблюдения после завершения приема исследуемых препаратов с использованием слепого метода, а также в период перехода на открытый прием такого статина [54]. Результаты этого анализа свидетельствовали о том, что в



**Для выбора Липримара
у него есть много веских причин.
Знакомьтесь, вот семь из них!**




**СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов^{2,7}**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®. Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** Гиперхолестеринемия: - в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны; - для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: - профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих 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, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного 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 гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение показано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое 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 гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы 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 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гиперлигемия, назофарингит. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг или 80 мг, по 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01**

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schwartz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amarenco P. et al. N Eng J Med 2006; 223: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01-260418.



Реклама

ООО «Пфайзер»
Москва, 123112, Пресненская наб., 10,
комплекс «Башня на набережной», блок С.
Тел.: +7 (495) 287-50-00; факс: +7 (495) 287-53-00
www.pfizer.com



Сила. Доказательство. Уверенность.

РФ-ПФ-003-0322-20.06.2018

период РКИ (медиана продолжительности 3,3 года) частота развития симптомов поражения мышц, обусловленных приемом исследуемого препарата в группе аторвастатина и группе плацебо, составляла 2,03 и 2% в год соответственно (отношение риска 1,03 при 95% ДИ от 0,88 до 1,21; $p = 0,72$), частота сообщений о развитии эректильной дисфункции – 1,86 и 2,14% в год соответственно (отношение риска 0,88 при 95% ДИ от 0,75 до 1,04; $p = 0,13$), т. е. группы не различались по таким показателям. Более того, в группе приема аторвастатина по сравнению с группой плацебо отмечалась статистически значимо меньшая частота нарушений сна (1 и 1,46% в год соответственно; отношение риска 0,69 при 95% ДИ от 0,56 до 0,85; $p = 0,0005$) при отсутствии различий по частоте развития когнитивных нарушений, которая была в целом очень небольшой (0,2 и 0,22% в год соответственно; отношение риска 0,94 при 95% ДИ от 0,57 до 1,54; $p = 0,81$).

В то же время в период приема аторвастатина по сравнению с отсутствием его приема в ходе наблюдательной части исследования после завершения РКИ частота сообщений о развитии симптомов поражения мышц была статистически значимо на 41% выше (1,26 и 1% в год соответственно; отношение риска 1,41 при 95% ДИ от 1,1 до 1,79; $p = 0,006$). Не было отмечено других различий по частоте нежелательных явлений между принимающими и неприняющими статины, за исключением симптомов поражения опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (8,69 и 7,45% в год соответственно; отношение риска 1,17 при 95% от 1,06 до 1,29; $p = 0,001$) и частоты признаков изменений крови и лимфатической системы (0,88 и 0,64% в год соответственно; отношение риска 1,4 при 95% ДИ от 1,04 до 1,88; $p = 0,03$), которые чаще отмечались при приеме статина.

Таким образом, результаты такого анализа указывают на то, что большинство нежелательных эффектов приема статинов обусловлены эффектом ноцебо с увеличением частоты сообщений о развитии нежелательных явлений, обусловленных симптомами поражения мышц, только в период приема аторвастатина без использования слепого метода. По мнению авторов анализа, полученные данные свидетельствуют о необходимости помнить и врачам, и пациентам о том, что большинство отмечаемых нежелательных явлений при использовании статинов не имеют причинно-следственной связи с их использованием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеется много новых данных о преимуществах применения статинов, и в частности аторвастатина, с целью не только вторичной, но и первичной профилактики, а также о сохранении эффективности и безопасности терапии статинами в течение длительного периода. К преимуществам применения аторвастатина следует отнести возможность более быстрого достижения клинического эффекта, которое было отмечено в ходе выполнения РКИ, что может играть роль при выборе определенного статина в определенных клинических ситуациях. Приведенные в статье новые данные об особенностях применения аторвастатина должны способствовать увеличению частоты применения статинов в клинической практике, которая в настоящее время не соответствует оптимальной.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Ueda P, Lung TW, Lu Y, et al. Treatment gaps and potential cardiovascular risk reduction from expanded statin use in the US and England. *PLoS One*, 2018 Mar 21, 13(3): e0190688. doi: 10.1371/journal.pone.0190688.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*, 2014, 129(25 suppl 2): S1–S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635–1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2935–2959. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guideline CG181: lipid modification—cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Available at: <http://www.nice.org.uk/Guidance/cg181>. Accessed July 26, 2014.
- JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*, 2014, 100: ii1–67. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305693.
- Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*, 2010, 121: 1768–1777. PMID: 20404268 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849166.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1209–1227. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.020.
- Musich S, Wang SS, Schwabek K, et al. Underutilization of Statin Therapy for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Among Older Adults. *Popul Health Manag*, 2018 Jun 12. doi: 10.1089/pop.2018.0051. [Epub ahead of print].
- Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Results From the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*, 2018. Originally published 20 Aug 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273.
- Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70: 2979–2991. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.024.
- Akesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014, 64: 1299–1306. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1190.
- Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. 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 randomized controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149–1158.
- Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian

- Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*, 2018 Aug 24. doi: 10.1016/S0140-6736(18)51776-8. [Epub ahead of print].
15. Ravnkov U. Correspondence. *Lancet*, 2003, 361: 1986. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13559-3.
 16. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1001-1009. doi: 10.1056/NEJM199610033351401.
 17. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383-1389. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027.
 18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646.
 19. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1711-1718. doi: 10.1001/jama.285.13.1711.
 20. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1301-1308. doi: 10.1056/NEJM199511163332001.
 21. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 685-696.
 22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7-22.
 23. Downs JR, Clearfield M, Weiser S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TextCAPS. *JAMA*, 1998, 279: 1615-1622.
 24. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1349-1357.
 25. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2021-2031.
 26. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1623-1630. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X.
 27. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 368: 1155-1163. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69472-5.
 28. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, 377: 2181-2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
 29. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495-1504. doi: 10.1056/NEJMoa040583.
 30. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa050461.
 31. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 294: 2437-2445. doi: 10.1001/jama.294.19.2437.
 32. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, 341: 410-418. doi: 10.1056/NEJM199908053410604.
 33. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA*, 1984, 251: 35-64. doi: 10.1001/jama.1984.03340270029025.
 34. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med*, 1987, 317: 1237-1245. doi: 10.1056/NEJM198711123172001.
 35. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
 36. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
 37. Steg PG. ODYSSEY Outcomes trial, presented March 10, 2018, at the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions, <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15/53/sat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acs-acc-2018>, accessed April 6, 2018.
 38. The HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1217-1227. doi: 10.1056/NEJMoa1706444.
 39. Barter PJ, Waters DD. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 2018 Apr 21. doi: 10.1016/j.jacl.2018.04.006. [Epub ahead of print].
 40. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016, 388: 2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
 41. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1405-1410. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.077.
 42. Waters DD. Cholesterol lowering: should it continue to be the last thing we do? *Circulation*, 1999, 99: 3215-3217.
 43. Mason RP, Walter MF, Day CA, et al. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem*, 2006, 281: 9337-9345. doi: 10.1074/jbc.M513000200.
 44. Jacob RF, Walter MF, Self-Medlin Y, et al. Atorvastatin active metabolite inhibits oxidative modification of small dense low-density lipoprotein. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 62: 160-166. doi: 10.1097/FJC.0b013e318294998d.
 45. Mason RP, Sherratt SCR, Jacob RF. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of apoB-containing lipoprotein particles of different size in vitro when administered alone or in combination with atorvastatin active metabolite compared with other triglyceride-lowering agents. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 68: 33-40. doi: 10.1097/FJC.0000000000000379.
 46. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol*, 2012, 56: 374-380. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.023.
 47. FDA announces safety changes in labeling for some cholesterol-lowering drugs [Internet]. [cited 2016 May 4]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm2933623.htm>.
 48. FDA Expands Advice on Statin Risks [Internet]. [cited 2016 Jun 9]. Available from: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm>.
 49. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force null. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014 Jun, 8(Suppl 3): S47-57. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
 50. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 2010, 375(9716): 735-742. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
 51. Saxon DR, Eckel RH. Statin Intolerance: A Literature Review and Management Strategies. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 59: 153-164. doi: 10.1016/j.pcad.2016.07.009.
 52. Požgajin I, Požgajin Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub*, 2014, 26(2): 100-107.
 53. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018 Sep 1, 39(33): 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 54. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2473-2481. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Синицина Ирина Ивановна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России