

Клинические исследования с розувастатином из проекта GALAXY в контексте новых рекомендаций EAS/ESC-2016 по дислипидемиям

Часть 1

А.В.Сусеков✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
✉ asus99@mail.ru

Гиперхолестеринемия является самым важным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза практически во всех популяциях, включая Российскую Федерацию. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – самый известный и хорошо изученный класс гиполипидемических препаратов с убедительной доказательной базой по снижению риска сердечно-сосудистой и общей смертности. Розувастатин (Крестор®) – статин IV генерации, применяемый в суточных дозах 5–40 мг, обладает максимальной активностью в ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы и снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, хорошо изучен в программе клинических исследований GALAXY в период 2004–2011 гг. В 2016 г. были опубликованы очередные рекомендации Европейского общества по изучению атеросклероза и Европейского общества кардиологов (EAS/ESC) по диагностике и лечению дислипидемий, в которых терапия статинами у больных высокого сердечно-сосудистого риска является приоритетом (степень доказательности IA). В этой статье обсуждаются роль классических исследований розувастатина из проекта GALAXY в свете рекомендаций по дислипидемиям 2016 г., а также современная стратегия лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в первичной профилактике больных сахарным диабетом типа 2, пациентов с каротидным атеросклерозом, а также рассматриваются вопросы стабилизации атеросклеротических бляшек на фоне интенсивной терапии статинами.

Ключевые слова: холестерин, статины, розувастатин, атеросклероз, дислипидемия, эффективность.

Для цитирования: Сусеков А.В. Клинические исследования с розувастатином из проекта GALAXY в контексте новых рекомендаций EAS/ESC-2016 по дислипидемиям. Часть 1. Consilium Medicum. 2017; 19 (12): 12–19. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.12-19

Review

Clinical studies of rosuvastatin from the GALAXY project in the context of the new EAS/ESC-2016 recommendations on dyslipidemia

Part 1

A.V.Susekov✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1
✉ asus99@mail.ru

Abstract

Hypercholesterolemia is the most important risk factor for the development and progression of atherosclerosis in almost all populations, including the Russian Federation. Inhibitors of HMG-CoA reductase (statins) – the most well-known and well-studied class of lipid-lowering drugs with a convincing evidence base for reducing the risk of cardiovascular and total mortality. Rosuvastatin (Crestor®) – statin of the 4th generation, used in daily doses of 5–40 mg, has maximal activity in inhibiting HMG-CoA reductase and, accordingly, lowering the level of low-density lipoprotein cholesterol, has been well studied in the clinical studies program GALAXY in the period 2004–2011. In 2016, the European Society for the Study of Atherosclerosis and the European Society of Cardiology (EAS/ESC) on the diagnosis and treatment of dyslipidemias published a regular recommendation, in which statin therapy in patients with high cardiovascular risk is a priority (evidence of IA). This article discusses the role of classical studies of rosuvastatin from the GALAXY project in the light of the recommendations on dyslipidemia in 2016, as well as the current strategy of treatment with HMG-CoA reductase inhibitors in primary prevention patients with type 2 diabetes mellitus, patients with carotid arteriosclerosis, and platelet stabilization issues are discussed on the background of intensive therapy with statins.

Key words: cholesterol, statins, rosuvastatin, atherosclerosis, dyslipidemia, efficacy.

For citation: Susekov A.V. Clinical studies of rosuvastatin from the GALAXY project in the context of the new EAS/ESC-2016 recommendations on dyslipidemia. Part 1. Consilium Medicum. 2017; 19 (12): 12–19. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.12-19

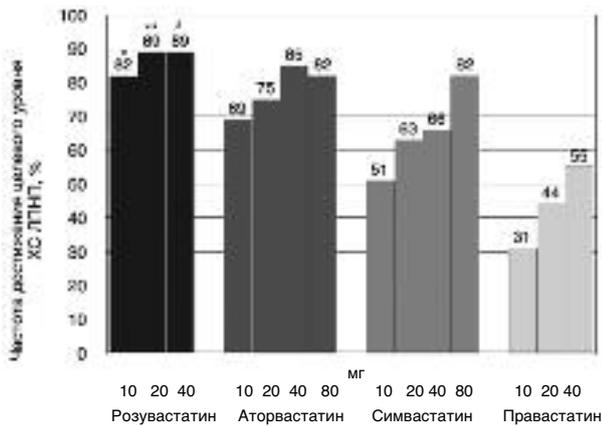
Введение

Повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме крови тесно связано с развитием и прогрессированием атеросклероза разных локализаций, а также с повышенной частотой инфарктов и инсультов. В 2017 г. был опубликован консенсус Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS), в котором был обобщен опыт эпидемиологических, генетических и интервенционных исследований по снижению уровня ХС ЛПНП [1]. В этой работе был проведен анализ более 200 разных (проспек-

тивных, с менделевской рандомизацией, интервенционных) исследований, включивших более 2 млн участников, более 20 млн человеко-лет наблюдения и 150 тыс. случаев сердечно-сосудистых осложнений [1]. В результате этого грандиозного статистического анализа была установлена постоянная, дозозависимая, прямо пропорциональная взаимосвязь между абсолютной величиной снижения уровня ХС ЛПНП в плазме крови и риском атеросклеротических заболеваний [1].

В августе 2016 г. были опубликованы новые рекомендации EAS и Европейского общества кардиологов (European

Рис. 1. Частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП (NCEP ATP III) при приеме розувастатина и других статинов (STELLAR) [11].



Примечание: * $p < 0,002$ vs симвастатин 10 и 20 мг; правастатин 10, 20 и 40 мг; ** $p < 0,002$ vs аторвастатин 20 мг, симвастатин 20 и 40 мг; правастатин 20 и 40 мг; * $p < 0,002$ vs симвастатин 40 мг и правастатин 40 мг.

Society of Cardiology – ESC) по коррекции дислипидемии, в которых также подчеркивается важность адекватного контроля ХС ЛПНП у пациентов разных категорий сердечно-сосудистого риска (ССР) [2]. Несмотря на новые доказательства эффективности комбинированной гиполлипидемической терапии при дальнейшем снижении ХС ЛПНП вплоть до 1 ммоль/л (исследования **IMPROVE-IT**, **FOURIER**), монотерапия статинами остается основой как в первичной профилактике, так и во вторичной профилактике атеросклероза (инфаркт, инсульт и т.д.) – степень доказательности IA [3, 4]. Летом 2017 г. были опубликованы результаты исследования **CANTOS**, в котором впервые была показана возможность снижения ССР с помощью моноклональных антител против интерлейкина-1 β у 10 061 пациента, перенесшего инфаркт миокарда, и с высоким уровнем высокочувствительной фракции С-реактивного белка (вч-СРБ), практически без вмешательства в липидный обмен [5]. Таким образом, у пациента после инфаркта миокарда или с другими осложнениями атеросклероза, получающего терапию статинами, возможны 3 «сценария» развития остаточного (резидуального) ССР, связанных либо с повышением уровня ХС ЛПНП, либо с гипертриглицеридемией, либо с повышением уровня вч-СРБ.

Что означает «резидуальный риск»? Если пациент получает какую-то гиполлипидемическую терапию, то повторные сердечно-сосудистые события могут возникать из-за недостаточного контроля либо основного фактора риска – повышенного уровня ХС ЛПНП (неоптимальная доза статина), либо из-за плохого контроля артериального давления (АД), декомпенсации сахарного диабета (СД), курения, избыточной массы тела и т.д.

Вместе с тем прежде чем назначать пациенту комбинированную гиполлипидемическую терапию, практикующему врачу важно назначить и оттитровать базовую терапию статинами. В повседневной клинической практике в Российской Федерации, по результатам разных наблюдательных фармакоэпидемиологических исследований (**DYSIS I, II**; **АРГО**; **РЕКВАЗА**), терапия статинами, к сожалению, пока очень далека от идеальной.

Розувастатин (препарат Крестор®) – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы IV генерации – статин с максимальной липидснижающей активностью в отношении фермента ГМГ-КоА-редуктазы. К началу 2000-х годов была запланирована и в 2011 г. завершена большая международная программа клинических исследований **GALAXY** [6], в которой изучались гиполлипидемическая эффективность и переносимость препарата Крестор®, влияние монотерапии этим статином на инструментальные валидирован-

ные конечные точки, а также влияние такого лечения на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. С момента завершения программы **GALAXY** было накоплено большое количество данных об использовании розувастатина в разных популяциях (например, база данных **VOYAGER**) [7–10].

В этой части обзора обсуждаются перспективы применения розувастатина (препарат Крестор®) в контексте новых рекомендаций EAS/ESC по дислипидемиям (2016 г.), роль терапии статинами в эпоху сравнительных исследований и новых молекул (зетимиб, ингибиторы синтеза и антитела к PCSK9), а также особенности лечения розувастатином у больных в различных популяциях пациентов. Также будут обсуждаться роль терапии розувастатином (Крестор®) в первичной профилактике, международные алгоритмы назначения статинов в группах разного ССР, современная трактовка исследований проекта **GALAXY** при лечении дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и СД типа 2 (СД 2), а также роль и интерпретация классических исследований со статинами по влиянию на атеросклеротическую бляшку в повседневной практике и новые данные о позитивном ремоделинге атеромы при интенсивной терапии статинами.

Во второй публикации планируется обсудить особенности статинотерапии в отдельных популяциях (хроническая почечная недостаточность, женщины, пожилые пациенты), а также последние данные о безопасности терапии статинами в контексте последних международных рекомендаций EAS/ESC 2016 г. и других консенсусов EAS.

Сравнительные исследования статинов по гиполлипидемической эффективности

Сравнительные исследования статинов проводились несколько десятилетий назад. В них сравнивалась гиполлипидемическая эффективность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на небольших выборках пациентов и, как правило, в короткие сроки (12–24 нед). В рамках программы **GALAXY** было проведено несколько исследований, в которых изучались гиполлипидемическая эффективность статинов по снижению уровня ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также влияние такой терапии на маркеры воспаления и прежде всего на уровень вч-СРБ (исследования **ARIES**, **COMETS**, **DISCOVERY**, **EXPLORER**, **MERCURI I и II**, **ORBITAL**, **PULSAR**, **STELLAR** и др.).

Пожалуй, самое известное из сравнительных исследований статинов – это рандомизированное исследование **STELLAR** [11], в котором оценивалась эффективность разных доз розувастатина (10–80 мг/сут), аторвастатина (10–80 мг), симвастатина (10–80 мг) и правастатина (10–40 мг) на липидный профиль 2268 больных с гиперлипидемией. Уже к 6-й неделе исследования лечение розувастатином (10–80 мг/сут) привело к снижению уровня ХС ЛПНП на 8% больше, чем у больных, принимавших аторвастатин 10–80 мг; на 26% больше, чем в группе правастатина (10–40 мг/сут), и на 12–18% больше, чем у больных, получавших симвастатин 10–80 мг ($p < 0,001$). Следует указать, что розувастатин (препарат Крестор®) зарегистрирован в РФ в суточных дозах 5–40 мг/сут [12]. Целевые уровни ЛПНП по рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину в США (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP ATP III) 2001 г. достигли 82–89% в группе розувастатина 10–40 мг, 69–85% – в группе аторвастатина 10–80 мг (рис. 1).

Комментарий. В этом исследовании, как и в других работах схожего дизайна, в стартовой дозе розувастатина (Крестор®) 10 мг/сут среднее снижение уровня ХС ЛПНП у больных с гиперхолестеринемией составило 42–51%, это, фактически, «нижняя» планка по минимальному проценту снижения для пациентов после инфаркта миокарда или

инсульта в соответствии с рекомендациями 2016 г. В других исследованиях, включая современный анализ базы данных VOYAGER [7–10], средний процент снижения уровня ХС на дозе Крестора 20 мг/сут составил около 50%. Был проведен специальный анализ базы данных исследования VOYAGER по эффективности терапии статинами в соответствии с положениями рекомендаций Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации кардиологов (American College of Cardiology – ACC, American Heart Association – АНА) 2013 г. [13]. Вторичный анализ базы данных VOYAGER (32 258 пациентов, 37 клинических исследований) показал, что 57% (розувастатин 20 мг/сут) и 71% (розувастатин 40 мг/сут) больных очень высокого ССР достигли 50% снижения ХС ЛПНП в соответствии с американскими рекомендациями ACC/АНА 2013 г. [8]. Данные последних исследований по комбинированной терапии со статинами, суб- и метаанализы исследований с ингибиторами PCSK9 являются достаточным основанием для повышения стартовых доз статинов в повседневной российской клинической практике. Таким образом, для больных очень высокого ССР (**безотносительно исходных уровней ХС ЛПНП**), по мнению автора, назначенная доза розувастатина (препарат Крестор®) должна быть не менее 20 мг/сут, для оригинального аторвастатина – 40 мг/сут. Для адекватной терапии статинами процент снижения (-40 или -50% для уровня ХС ЛПНП) важнее, чем целевые уровни липидов, поскольку такая тактика («американский подход») предполагает назначение адекватных стартовых доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в повседневной практике. С учетом того, что нижней границы по уровню ХС ЛПНП в исследованиях с ингибиторами PCSK9 не найдено, то нет смысла устанавливать другие (ниже, чем 1,8 ммоль/л) цели терапии ХС ЛПНП, так как де факто этот целевой уровень может и должен быть ничтожно мал (не более 25–30 мг/дл – менее 0,6 ммоль/л).

В последних рекомендациях (2016 г.) [2] официально не рекомендуется повышать уровень ХС ЛПВП, последние позитивные новости с ингибитором СЕТР (исследование REVEAL) [14] говорят о том, что точку в этом вопросе, наверное, ставить еще рано. В свете новых данных в отношении ХС ЛПВП следует учитывать преимущество розувастатина в повышении этого липидного параметра перед другими статинами в сравнительных исследованиях (STELLAR, MERCURY I и II, DISCOVERY-alpha, VOYAGER и др.). На 2-е место (после уровня ХС ЛПНП) выходят другие лабораторные маркеры – ТГ (если быть точнее – ремнанты ЛП очень низкой плотности и хиломикронов) и повышенный уровень вч-СРБ. В последние годы было показано, что повышение уровня ТГ (натощак и после еды) в диапазоне 2–6 ммоль/л положительно коррелирует с повышенной частотой инфарктов и инсультов [15]. Поэтому при прочих равных условиях при лечении пациентов очень высокого ССР с повышением уровня ТГ до 6 ммоль/л предпочтительнее тот статин, который в большей степени снижает уровни и ХС ЛПНП, и ХС неЛПВП (ТГ-богатые ЛП). В сравнительных исследованиях начала 2000-х годов, которые проводились в рамках проекта GALAXY (STELLAR, ANDROMEDA, MERCURY I и II и др.), преимущества лечения препаратом Крестор® перед другими статинами касались фактически всех липидных параметров. В РФ достаточно долгое время существует ошибочная точка зрения, что оригинальный аторвастатин лучше других статинов снижает уровни ТГ. Лишь в одной подгруппе исследования VOYAGER аторвастатин имел преимущества в снижении ТГ по сравнению с другими статинами, в десятках других преимуществ в снижении ТГ было в пользу оригинального розувастатина. В частности, в таких исследованиях, как STELLAR, MERCURY I и II [11, 16–18], диапазон в снижении ТГ составил 37–43%, а в проектах прямого сравнения с аторвастатином в началь-

ных дозах 10 мг/сут степень снижения ТГ на фоне лечения розувастатином составила 19%, в группе аторвастатина – 16%. В другой популяции (пациенты с МС, исследование COMETS) снижение ТГ составило 22–34% в группе розувастатина, 23–33% – в группе аторвастатина, 15–23% – в группе симвастатина, 12–15% – в группе правастатина [19]. Если обсуждать механизмы снижения ТГ на статинах, то важно вспомнить, что в составе ХС ЛПНП ТГ не больше 25%, поэтому и результирующий эффект статинов на этот показатель составляет примерно 1/4 от исходных значений. Если у больного ТГ повышены, их снижение на высоких дозах статинов может быть и более выраженным, вплоть до 40%. По механизму действия статины экспрессируют ЛПНП-рецепторы, через которые отчасти катаболизируются и ремнанты (ЛП промежуточной плотности, в которых содержание ТГ и эфиров ХС составляет примерно 50:50%). Поэтому при снижении пула ХС и ТГ-богатых ЛП розувастатин, имеющий наибольшую активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, имеет больший эффект в отношении снижения ТГ. Кроме того, высокие дозы статинов и более сильные статины способны не только экспрессировать ЛПНП-рецепторы на поверхности гепатоцитов, но и несколько снижать синтез аполипопротеина В-100 в печени, что частично объясняет феномен небольшого снижения уровня ХС у пациентов с рецептор-дефективной гомозиготной гиперхолестеринемией [20, 21].

Первичная профилактика и терапия статинами. Наследие исследования JUPITER и результаты исследования CANTOS

Клинические исследования с новыми гиполипидемическими препаратами последних лет наряду с новыми метаанализами по ингибиторам PCSK9 привели к значительному расширению показаний к лечению статинами лиц молодого возраста, пациентов с доклиническим атеросклерозом, а также к снижению целевых значений уровня ХС ЛПНП в первичной профилактике. Исследование JUPITER – это, пожалуй, последний плацебо-контролируемый проект с монотерапией статинами в основной группе. Результаты этого «эпохального» (land-mark) исследования трудно переоценить [22]. Они значительно повлияли на формирование рекомендаций по дислипидемиям во всем мире (ACC/АНА-2013, NICE Lipid Guidelines-2014, EAS/ESC-2016 и др.). Исследование JUPITER – многоцентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности, безопасности и по влиянию на «твердые» конечные точки у мужчин и женщин в первичной профилактике, имевших повышенный СРБ, повышенный ССР и нормальный уровень ХС [22]. В этот проект были включены 17 802 пациента с уровнем ХС ЛПНП не более 130 мг/дл (3,4 ммоль/л), уровнем ТГ не более 5,6 ммоль/л и вч-СРБ более 2 мг/л. После рандомизации 1/2 пациентов (n=8901) получали лечение розувастатином (препарат Крестор®) 20 мг/сут, 1/2 (n=8901) – плацебо. Это исследование было завершено досрочно ввиду явного преимущества по снижению количества и частоты сердечно-сосудистых осложнений в группе активной терапии статином. Снижение уровня ХС ЛПНП в группе терапии Крестором 20 мг/сут составило 50%, снижение уровня вч-СРБ – 37%. Отношение риска (hazard ratio) по основной конечной точке составило 44% ($p<0,00001$). Риск инфаркта миокарда снизился на 54% ($p<0,00001$), инсульта – на 48% ($p<0,00001$). Несмотря на короткий период наблюдения (медиана 1,9 года), общая смертность также достоверно снизилась на 20% ($p=0,02$). Лечение переносилось хорошо, частота осложнений со стороны печени и мышечной системы была сопоставима в группе пациентов, получавших препарат Крестор®, и плацебо. В частности, частота миопатии в группе розувастатина встречалась у 0,1% больных, в группе плацебо – также

0,1%. Частота повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более 3 верхней границы нормы составила 0,2% в группе розувастатина и 0,3% – в группе плацебо [12].

Комментарий. В соответствии с современными американскими (ACC/ANA-2013, NLA part I, part II, 2015), канадскими (2012 г.), английскими (JBS-III), бразильскими (2016 г.), европейскими (ESC/EAS-2016) липидными рекомендациями и последними рекомендациями Американского общества клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) 2017 г. [23], целевые уровни ХС ЛПНП у пациентов в первичной профилактике не должны превышать 2,6–3,4 ммоль/л (см. таблицу). Результаты исследования **JUPITER** были учтены при формировании всех вышеупомянутых международных рекомендаций в разделах, относящихся к первичной профилактике, алгоритмам назначения статинов у пациентов высокого ССР и безопасности терапии статинами. После основной публикации **JUPITER** было опубликовано много метаанализов, в частности по снижению риска переломов, стоимости–эффективности, лечению розувастатином пожилых пациентов, эффективности препарата Крестор® у лиц с МС и у больных СД и т.д. [24–28]. В новых рекомендациях EAS/ESC-2016 по диагностике и лечению дислипидемий представлены факторы, которые являются «реклассификаторами» для алгоритма SCORE, т.е. при их наличии степень ССР повышается, и таким пациентам при прочих равных условиях необходимо назначить статины [2]. К таковым факторам относятся ожирение, особенно центральное ожирение, определяемое с помощью индекса массы тела (ИМТ) или окружности талии, низкая физическая активность, психологический стресс, включая психологическое истощение (выгорание), низкая физическая активность, фибрилляция предсердий, гипертрофия левого желудочка, хронические заболевания почек, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям и др. [2].

Во всем мире помимо **SCORE** используется по крайней мере еще около 15 других алгоритмов по оценке 10-летнего ССР, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки – **Framingham**, **ASIGN-SCORE**, **QRISK-I**, **QRISK-II**, **PROCAM**, **Pooled Cohort Studies Equations**, **GLOBALRISK**, **JBS-III** и др. [2, 13]. Существенным недостатком алгоритма SCORE является то, что исходные данные 12 европейских когорт (117 098 мужчин и 88 080 женщин) были взяты в период 1972–1991 гг., очевидно, что во многих странах произошли существенные сдвиги в структуре «больших» факторов ССР, включая РФ. В последние десятилетия в европейских странах меньше стало случаев гиперхолестеринемии, курения, зато стало больше больных СД 2, людей с МС и ожирением и, как следствие, больше лиц с артериальной гипертонией. Кроме того, признанным считается факт, что классическая формула встречаемости для гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии изменилась с 1:500 до 1:200. Ограничением алгоритма SCORE следует считать применяемость для возрастного диапазона 40–65 лет, использование фатальных конечных точек в оценке ССР (фатальный риск), а также таких переменных, как общий ХС и исходное систолическое АД. «Минусы» алгоритма Framingham Heart Study и Framingham Offspring Study – относительно небольшой (по современным меркам) объем выборки – 3969 мужчин и 4522 женщины, общий ХС в качестве основного липидного параметра; «плюсы» – широкий возрастной диапазон (30–75 лет), а также включение в оценку ССР нефатальных сердечно-сосудистых событий и таких переменных, как факт антигипертензивной терапии, наличие СД 2 и несколько периодов «временных срезов» (исходные данные 1968–1971; 1971–1975 и 1984–1987 гг.). Основной и значительный плюс английских алгоритмов **QRISK-I**, **II** – очень

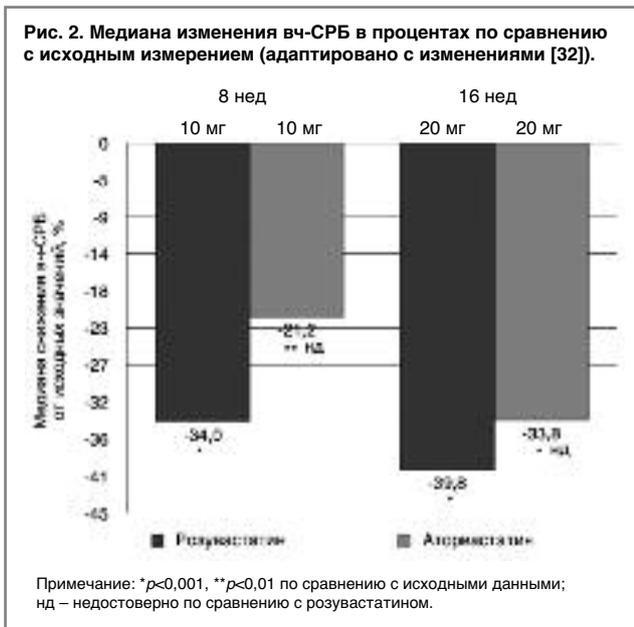
большой объем выборки, на которых разрабатывались формулы ССР (1,28 млн в **QRISK-I** и 2,29 млн в **QRISK-II**, переменные в базу данных собирались в период 1993–2008 гг. от английских врачей общей практики) [2]. Возрастной диапазон для оценки риска в **QRISK-I**, **II** – 35–74 года, основные переменные в этих алгоритмах (помимо традиционных возраста, пола) – соотношение общего ХС к ХС ЛПВП, статус по социальной депривации, факт антигипертензивной терапии, этническая принадлежность, наличие СД 2. Европейский алгоритм **PROCAM**, который был инициирован в Германии в начале 1990-х годов в университете Мюнстера профессором G.Assman, практически не используется в настоящее время. Большие споры вызвали американские рекомендации 2013 г. ACC/ANA, в которых был анонсирован новый алгоритм **Pooled Cohort Studies Equations (PCSE)** [13]. Несомненными плюсами алгоритма PCSE явилось пулирование (объединение) данных 4 больших исследований (**ARIC**, **CHS**, **CARDIA Framingham original and offspring studies**). Алгоритм основан на оценке риска больших американских когорт 1987–1993 гг. с вовлечением 11 240 мужчин и 8515 женщин белой расы, а также 1647 афро-американских мужчин и женщин. Возрастной диапазон в оценке 10-летнего ССР – 20–70 лет, учитываемые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений – традиционные: возраст, раса, пол, систолическое АД, факт антигипертензивной терапии, курение, СД 2. Десятилетний ССР по калькулятору PCSE более 7,5% означает, что пациент должен принимать статины.

По-новому звучат результаты исследования **JUPITER** в контексте сенсационных результатов исследования **CANTOS**: снижение маркера воспаления в исследовании **JUPITER** и **CANTOS** приводит к уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений. В этом исследовании впервые было показано, что противовоспалительная терапия моноклональными антителами против интерлейкина-1β у больных высокого ССР с повышенным уровнем вч-СРБ достоверно снизила количество сердечно-сосудистых осложнений без активного контроля липидного обмена. Принимая решение о назначении статинов у пациентов умеренного и высокого ССР, необходимо оценивать ряд реклассификаторов, в первую очередь уровень вч-СРБ как наиболее доступного и информативного. Особенно это касается женщин, для которых специально на основе результатов исследования **JUPITER** был разработан алгоритм Reynolds Risk Score [29]. Наибольшей доказательной базой для лиц с нормальным/повышенным уровнем ХС ЛПНП и повышенным вч-СРБ обладает розувастатин (Крестор®) в дозе 20 мг/сут.

Исследование розувастатина у больных с МС и у больных СД 2

Ожирение и его основные неблагоприятные клинические исходы – инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, ишемический инсульт и СД 2 продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности многих стран и РФ в частности. По данным российского исследования ЭССЕ 2012–2013 гг., средняя распространенность ожирения (ИМТ ≥ 30,0 кг/м²) среди обследованных в регионах составляла 29% (практически каждый 3-й житель РФ), причем этот показатель был выше у женщин (30,8%), чем у мужчин (26,6%, $p < 0,001$) [30]. Количество новых случаев СД в РФ, как и во всем мире, продолжает расти, и в 2005–2007 гг. распространенность СД в нашей стране среди лиц в возрасте 15–84 лет составила 4,4% [31]. В соответствии с положениями 8-го выпуска «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [22] целевые уровни общего ХС у мужчин и женщин с СД 2 не должны превышать 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (без ишемической болезни сердца), ХС

Рис. 2. Медиана изменения вч-СРБ в процентах по сравнению с исходным измерением (адаптировано с изменениями [32]).



ЛПНП < 1,8 ммоль/л (для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями), целевые значения ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л – для мужчин и ХС ЛПВП > 1,3 ммоль/л – для женщин, целевой уровень ТГ для лиц обоего пола – не более 1,7 ммоль/л. В этом году были опубликованы рекомендации по управлению дислипидемией и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний ААСЕ (см. таблицу) [23].

В клинической программе GALAXY были проведены несколько исследований по изучению гиполипидемической эффективности и безопасности препарата Крестор® у больных с МС и СД 2. Исследование COMETS, пожалуй, первое проспективное рандомизированное сравнительное исследование статинов у больных с МС [19]. В COMETS было показано, что применение розувастатина 10 и 20 мг/сут (6–12 нед) сопровождается более выраженным снижением уровня ХС ЛПНП, чем при использовании аторвастатина по 10 мг/сут или плацебо. В то же время терапия обоими статинами сопровождалась одинаковым снижением уровня ТГ в плазме крови. Результаты, полученные ранее в исследованиях MERCURY I и II показали более высокую эффективность розувастатина 10 мг/сут по сравнению с использованием других статинов в стартовых дозах [16–18]. В современной трактовке целесообразно переключать пациентов с аторвастатина на розувастатин или увеличивать дозу аторвастатина вдвое. В другом сравнительном исследовании гиполипидемическая эффективность и переносимость розувастатина по сравнению с аторвастатином оценивались у 509 больных СД 2, это исследование называлось ANDROMEDA [32]. За 16 нед лечения снижение уровня ХС ЛПНП у больных, получавших 10 мг розувастатина, составило 51%, а у пациентов, полу-

чавших 10 мг аторвастатина – 39%, целевых значений ЛПНП не более 2,6 ммоль/л достигли 94% пациентов с СД 2 на Кресторе и 79% пациентов на фоне лечения аторвастатином. Снижение уровня ХС ЛПНП на розувастатине 20 мг/сут составило 57%, на 20 мг аторвастатина – 46%, эти различия были статистически достоверными. Помимо преимуществ в снижении ХС ЛПНП розувастатин 10 и 20 мг/сут продемонстрировал преимущество в снижении вч-СРБ: в дозе 10 мг (34% розувастатин vs 21% аторвастатин) и 20 мг (39,8% розувастатин vs 33,8% аторвастатин) (рис. 2) [32].

Комментарий. В рекомендациях по диагностике и управлению дислипидемией EAS/ESC-2016 уделяется особое внимание контролю липидов у больных с МС и СД 2 [2]. В частности, обсуждается, что СД 2 – самая угрожающая эпидемия в мире, к настоящему времени число заболевших диабетом превышает 350 млн, и к 2030 г. во всем мире таких пациентов будет более 550 млн [2, 31]. В Европейских рекомендациях по дислипидемии 2016 г. больные СД 2, имеющие повреждения органов-мишеней (например, диабетическое поражение почек с протеинурией) или другие большие факторы ССР (курение, дислипидемия) причислены к категории очень высокого ССР и требуют интенсивной гиполипидемической терапии с достижением и поддержанием уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л. Помимо контроля липидных параметров эти больные требуют активной многофакторной профилактики с поддержанием высокого уровня физической активности, соблюдения диеты, нормализации массы тела и контроля углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина менее 7%). Кроме уровня ХС ЛПНП у пациентов с СД 2 также необходимо контролировать показатели обмена ТГ-богатых ЛП, а именно, уровень ХС неЛПВП (< 3,4 ммоль/л у пациентов с МС и < 2,6 ммоль/л у больных СД 2) [2]. Терапия статинами у больных СД 2 – обязательная мера терапии атеросклероза. Нередко эти больные получают несколько типов лекарственных средств, поэтому при выборе статина желательно выбирать препарат с высокой эффективностью снижения уровня ХС ЛПНП и ТГ-богатых ЛП, минимальным количеством лекарственных взаимодействий и хорошей переносимостью. Розувастатин (Крестор®) в широком диапазоне доз 10–40 мг/сут обеспечивает значительное снижение уровня ХС ЛПНП (до 63%), при этом за счет снижения секреции аполипопротеина В-100 уменьшается количество ТГ-богатых ЛП, что способствует снижению уровня ТГ до 25–30% (в зависимости от их исходного уровня), и повышается уровень хорошего ХС [16]. Кроме того, Крестор® наряду с универсальностью контроля ключевых липидных параметров, за исключением ЛП(а), в монотерапии обладает заметными преимуществами перед другими статинами в комбинированной терапии [33]. Это связано с тем, что молекула розувастатина катаболизируется через изоформы цитохрома Р450 2С9, 2С19, что связано с низким риском лекарственных взаимодействий по сравнению с ловастатином, симвастатином и аторвастатином (преимущественный катаболизм через изоформу Р450 3А4). Помимо монотерапии препарат Крестор® 20 мг/сут имеет определенные преимущества в комбинированной терапии у больных СД 2 с фибратами (в частности, фенофибратом), также в связи с минимальным риском межлекарственных взаимодействий с высокой гепатоселективностью [23].

Результаты исследования МЕТЕОР и современные аспекты интенсивной терапии статинами в контексте стабилизации атеросклероза в сонных и коронарных артериях

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МЕТЕОР ультразвуковым методом изучалась динамика толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в

Показатели	Целевые значения, ммоль/л
Общий ХС	<5,2
<i>ХС ЛПНП</i>	
Низкий риск	<3,4
Умеренный риск	<2,6
Высокий риск	<2,6
Очень высокий риск	<1,8
Экстремально высокий риск	<1,4
ТГ	<1,7

12 участках сонных артерий на фоне длительного приема розувастатина лицами без ИБС с относительно низким ССР (10-летний фатальный риск менее 10% по шкале Framingham) [34]. В исследование вошли 984 пациента без ИБС с умеренной гиперхолестеринемией ЛПНП 120–160 мг/дл (3,1–4,1 ммоль/л) – мужчины и женщины в возрасте 45–70 лет, имевшие исходные показатели ТИМ в пределах 1,2–3,5 мм, были рандомизированы для приема розувастатина в дозе 40 мг/сут (n=702) или плацебо (n=282) в течение 24 мес. По окончании 24 мес уровень ХС ЛПНП в группе лечения розувастатином снизился в среднем на 48,8%, а уровень ХС ЛПВП повысился на 8% по сравнению с группой плацебо (0,3 и 2,8% соответственно, $p < 0,001$). По результатам 2-летнего наблюдения в группе розувастатина (препарат Крестор®) отмечалось уменьшение ТИМ на 0,0014 мм в год, в то время как у пациентов, получавших плацебо, показатель ТИМ неуклонно возрастал на 0,0131 мм в год ($p < 0,001$). Учитывая длительность высокодозовой терапии розувастатином в исследовании METEOR, большое внимание было уделено оценке безопасности и переносимости лечения. Отмечена сравнимая частота развития нежелательных явлений в группах розувастатина и плацебо: повышение активности сывороточной АЛТ наблюдалось у 0,6 и 0,4% пациентов; повышение креатинфосфокиназы – у 0,1 и 0,7%; протеинурия зарегистрирована у 0,3 и 0,4% больных соответственно. При этом не было зарегистрировано случаев рабдомиолиза, гепатита и почечной недостаточности [34]. Клиническое значение исследования в том, что впервые доказана возможность замедления прогрессирования атеросклероза у лиц без ИБС, имеющих начальные проявления поражения стенки артерий и гиперхолестеринемии [34]. Следует отметить, что влияние терапии статинами на «валидированные» инструментальные конечные точки – это, безусловно, класс-эффект ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, однако такое лечение должно проводиться с максимальными дозами и не менее 2 лет, чтобы создать предпосылки для замедления прогрессирования атеросклероза в сосудистой стенке.

Комментарий. Впервые количественная ангиография для оценки эффекта гиполипидемической терапии была применена в исследовании FATS [35]. В нем в течение 2 лет пациенты получали лечение комбинированной терапией ловастатином 40 мг/сут с секвестрантами желчных кислот. По данным количественной ангиографии, в этой группе было достигнуто максимальное снижение ХС ЛПНП (-46%), что сопровождалось регрессией коронарного атеросклероза у 32% больных. В нескольких других подобных исследованиях использование статинов в качестве монотерапии позволило снижать уровень ХС ЛПНП не менее чем на 30%, что приводило к стабилизации/регрессии коронарного атеросклероза. Пионером в области изучения влияния интенсивной гиполипидемической терапии на процессы регрессии в коронарных артериях были американский кардиолог D.Blankenhorn и исследователь San Marco, которые получили первое документированное уменьшение объема атеромы в коронарных артериях в исследовании MARS [36]. В последующем в научной литературе появились публикации о результатах других исследований со статинами по влиянию на атеросклеротическую бляшку [37–42]. В настоящее время значение «регрессионных» гиполипидемических исследований постепенно снижается, куда более важно для фармацевтических компаний провести исследования по влиянию данной терапии на «твердые» конечные точки.

Одним из самых слабых звеньев гиполипидемической терапии в РФ, и лечением статинами, в частности, является непродолжительный прием статинов. В 2014 г. был опубликован метаанализ 189 статей «регрессионных» исследований, в которых пациенты получали разные статины и комбинированную гиполипидемическую терапию

[41]. В 50 статьях была представлена достаточная и достоверная информация о регрессии атеросклероза, в 31 – регрессии атеросклеротических бляшек на терапии статинами, в том числе в сонных (n=11), коронарных (n=16) и в аорте (n=4). В этом метаанализе была представлена важная клиническая информация, что остановка прогрессии атеросклероза возникает **после 19,7 мес адекватной терапии статинами** [42]. Для коронарных артерий этот минимальный (но недостаточный!) срок составил 12 мес, для сонных артерий – 27 мес. Современные методы инструментальной оценки атеросклеротических бляшек позволяют по-новому оценить качество липидснижающей терапии статинами и перспективы ремоделинга атеромы в зависимости от длительности и интенсивности лечения. По результатам исследования GLAGOW, было отмечено, что терапия статинами в максимальных дозировках в течение 24 мес способна «заморозить» течение атеросклероза внутри бляшки, остановив прогрессию. Дополнительное снижение ХС ЛПНП с помощью ингибитора PCSK9 позволяет дополнительно уменьшить объем атеромы в коронарных артериях на 1%. Согласно этой формуле, чтобы дополнительно (к терапии статинами) уменьшить объем бляшки на 20%, нужно лечить пациента около 29 лет, на 50% – более 60 лет... Очевидно, что такой «механистический» подход неприемлем для повседневной клинической практики. Монотерапия статинами в адекватных дозах (если оценивать свойства атеромы с помощью внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии) способствует уменьшению липидного ядра бляшки и утолщению покрышки атеромы. К примеру, в работе японских авторов [43] изучались показатели микроструктуры атеросклеротических бляшек у 280 пациентов с ИБС, получавших терапию статинами. По данным оптической когерентной томографии было установлено, что больные, достигшие целевого уровня ХС ЛПНП < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л), имели меньше липидных бляшек, склонных к разрыву, меньшую крутизну арки бляшек и более толстую покрышку атером по сравнению с аналогичными параметрами больных с уровнем ХС ЛПНП > 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Это говорит о том, что пациенты на адекватной гиполипидемической терапии имеют более стабильные атеросклеротические бляшки и меньше сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается результатами крупных исследований со статинами и серией метаанализов по клинической эффективности терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Заключение

Повышение уровня ХС ЛПНП – самый важный фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза, о чем свидетельствуют сотни клинических исследований и десятки метаанализов. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – эффективные и безопасные препараты для профилактики и лечения атеросклероза и улучшения прогноза с огромной доказательной базой (1973–2017 гг.). На сессиях ESC было озвучено, что статины принимают более 1 млрд человек во всем мире. Более 5 лет прошло с момента окончания международной программы по изучению розувастатина (препарат Крестор®) GALAXY. Тем не менее результаты многих «классических» исследований (STELLAR, JUPITER, METEOR и более позднего – VOYAGER) хорошо согласуются с современными международными рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий. Результаты последних исследований с новыми молекулами (IMPROVE-IT, FOURIER, CANTOS) внесли дополнительный вклад в липидную и воспалительную гипотезы атеросклероза и лишний раз (контрольные группы) укрепили доказательную базу ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы по нижним пределам уровня ХС ЛПНП и безопасности агрессивного снижения уровня ХС практически до пороговых

значений. Назрела объективная необходимость повышения стартовых и средних доз статинов в повседневной российской клинической практике, другого пути у нас просто нет.

Литература/References

- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1 Evidence from genetic, epidemiologic and clinical studies. A consensus statement from the EAS Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72.
- Catapano A, Graham I, deBacker GD et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
- Blazing MA, Giugliano RP, de Lemos JA et al. On-treatment analysis of the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). *Am Heart J* 2016; 182: 89–96. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.004
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376 (18): 1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017. 377 (12): 1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
- Schuster H, Fox J. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5: 1187–200.
- Palmer MK, Nichols SJ, Lundman P et al. Achievement of LDL-C goals depends on baseline LDL-C and choice and dose of statin: an analysis from the VOYAGER database. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20 (6): 1080–7. DOI: 10.1177/2047487313489875
- Karlon BW, Palmer MK, Nicholls SJ et al. To what extent do high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 ACC/AHA guidelines? A VOYAGER meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 241 (2): 450–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.029
- Karlon BW, Palmer MK, Nicholls SJ et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23 (7): 744–7. DOI: 10.1177/2047487315598710
- Karlon BW, Wiklund O, Palmer MK et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2 (4): 212–7. DOI: 10.1093/ehj-cvp/pvw006
- Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC et al; Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther* 2004; 26 (9): 1388–99.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Крестор® (таблетки, покрытие оболочкой, 10, 20, 40 мг), с учетом изменений №1–10. Регистрационное удостоверение П N015644/01 от 24.03.2009. / Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Крестор® (таблетки, покрытие оболочкой, 10, 20, 40 мг), с учетом изменений №1–10. Регистрационное удостоверение П N015644/01 от 24.03.2009. [in Russian]
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (25 Pt B): 2889–934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002. <http://www.cvriskcalculator.com>
- HPS3/TIMI55-REVEAL collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1706444
- Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res* 2016; 118 (4): 547–63. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
- Schuster H; MERCURY-I Study Group. Effects of switching to rosuvastatin from atorvastatin or other statins on achievement of international low-density lipoprotein cholesterol goals: MERCURY-I Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003 (Suppl): 227A–228A, Abs 1010–149.
- Stender S, Schuster H, Barter P et al. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY-I trial. *Diabet Obesity Metab* 2005; 7 (4): 430–8.
- Ballantyne CV, Bertolami M, Gardia HR et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. *Am Heart J* 2006; 151 (5): 975.e1-9.
- Stalenhoef AF, Ballantyne CV, Sarti C et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Haer J* 2005; 26 (24): 2664–72.
- Huff MW, Burnett JR. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and hepatic apolipoprotein B secretion. *Cur Opin Lipidol* 1997; 8 (3): 138–45.
- Raal F, Pappu AS, Illingworth DR et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 150 (2): 421–8.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice* 2017; 23 (2): 1–87.
- Ridker PM, Lonn E, Paynter NP et al. Primary Prevention With Statin Therapy in the Elderly: New Meta-Analyses From the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. *Circulation* 2017; 135 (20): 1979–81. DOI: 10.1161/circulationaha.117.028271
- Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (12): 1266–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.020
- Aspberg S, MacFadyen J, Glynn RJ et al. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial. See comment in PubMed Commons below. *JAMA Intern Med* 2015; 175 (2): 171–7. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6388
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380 (9841): 565–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8
- Slečko JF, Page RL 2nd, Sullivan PW. Cost-effectiveness of statin therapy for vascular event prevention in adults with elevated C-reactive protein: implications of JUPITER. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (10): 2485–97. DOI: 10.1185/03007995.2010.516994
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297: 611–9. www.reynoldsriskscore.org
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и проф. 2014; 13 (6): 4–11. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11> / Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и проф. 2014; 13 (6): 4–11. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11> [in Russian]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. 8-й вып. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112ю. DOI:10.14341/DM2017S8 / Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. 8-й вып. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112ю. DOI:10.14341/DM2017S8 [in Russian]
- Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am J Cardiol* 2007; 100 (8): 1245–8.
- Durington PN, Tuomiehto J, Hamann A et al Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabet Res Clin Pract* 2004; 64 (2): 137–51.
- Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA et al; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297 (12): 1344–53.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289–98.
- Blankenhorn DH, Azen SP, Dramsch DM et al. Coronary Angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119 (10): 969–76.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid-lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357 (9256): 574–81.
- Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus evascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341 (2): 70–6.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (9): 1071–80.
- Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; on-line, March 13.
- Nicholls SJ, Borgman M, Nissen SE et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin). *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (6): 1119–29. DOI: 10.1185/03007995.2011.570746
- Noyes AM, Thompson P D. A systematic review of the time course of atherosclerosis plaque regression. *Atherosclerosis* 2014; 234 (1): 75–84. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.007
- Kataoka Y, Hammadah M, Duggal B et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2015; 242 (2): 490–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.005

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Сусеков Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клин. фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: asus99@mail.ru