

Статинотерапия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска: оптимальный подход

Саятина Е. В.^{1,2}, Шамуилова М. М.¹, Буторова Л. И.², Туаева Е. М.², Верткин А. Л.¹

¹ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

В настоящей статье затрагиваются проблемы адекватной терапии дислипидемий у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях клинической практики. Согласно обновленным российским и европейским рекомендациям по лечению дислипидемий представлены пять категорий сердечно-сосудистого риска, включая новую категорию экстремального риска, а также уточнены цели профилактики и лечения атеросклероза. Представлены данные наиболее значимых клинических исследований с применением розувастатина, подчеркивающих его высокую гиполипидемическую эффективность, влияние на процессы прогрессирования атеросклероза и прогноз жизни у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: дислипидемия, очень высокий сердечно-сосудистый риск, интенсивная статинотерапия, атеросклероз, розувастатин.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/09-2020

Получена рецензия 22/09-2020

Принята к публикации 30/09-2020



Для цитирования: Саятина Е. В., Шамуилова М. М., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Верткин А. Л. Статинотерапия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска: оптимальный подход. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2696. doi:10.15829/1728-8800-2020-2696

Statin therapy in patients with high and very high cardiovascular risk: an optimal approach

Sayutina E. V.^{1,2}, Shamuilova M. M.¹, Butorova L. I.², Tuayeva E. M.², Vertkin A. L.¹

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

This article discusses the problems of adequate therapy for dyslipidemia in patients with high and very high cardiovascular risk in clinical practice. Updated Russian and European guidelines for the treatment of dyslipidemia pick out five categories of cardiovascular risk and clarify goals of prevention and treatment of atherosclerosis. The data of most significant clinical studies on rosuvastatin, highlighting its high lipid-lowering efficacy, the effect on the progression of atherosclerosis and the prognosis in patients with cardiovascular disease, are presented.

Key words: dyslipidemia, very high cardiovascular risk, intensive statin therapy, atherosclerosis, rosuvastatin.

Relationships and Activities: none.

Sayutina E. V.* ORCID: 0000-0001-9611-5096, Shamuilova M. M. ORCID: 0000-0003-3311-0962, Butorova L. I. ORCID: 0000-0003-4689-

2844, Tuayeva E. M. ORCID: 0000-0002-6542-2277, Vertkin A. L. ORCID: 0000-0001-8975-8608.

*Corresponding author: 493400@gmail.com

Received: 14/09-2020

Revision Received: 22/09-2020

Accepted: 30/09-2020

For citation: Sayutina E. V., Shamuilova M. M., Butorova L. I., Tuayeva E. M., Vertkin A. L. Statin therapy in patients with high and very high cardiovascular risk: an optimal approach. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2696. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2696

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ООА — общий объем атеромы, ОР — относительный риск, ОХС — общий холестерин, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СГХС — семейная ГХС, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation (шкала оценки коронарного риска).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 493400@gmail.com

Тел.: +7 (963) 695-14-05

[Саятина Е. В.* — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и СМП, ORCID: 0000-0001-9611-5096, Шамуилова М. М. — д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-3311-0962, Буторова Л. И. — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-4689-2844, Туаева Е. М. — к. м. н., ассистент кафедры поликлинической терапии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-6542-2277, Верткин А. Л. — д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки, лауреат премии Совета Министров СССР и мэрии Москвы, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-8975-8608].

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза остаются важнейшей медико-социальной проблемой современности и главной причиной смерти россиян, на их долю приходится 47% всех случаев летальных исходов [1]. Несмотря на относительно устойчивую тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин, которая в 2017г составила 587,6 случаев на 100 тыс. населения vs 806,4 на 100 тыс. населения в 2010г, эти показатели, по-прежнему, являются одними из самых высоких в мире, превышая аналогичные данные в развитых странах в 4-6 раз [2]. Угрожающий масштаб фатальных сердечно-сосудистых событий напрямую связан с растущей эпидемией факторов риска (ФР) развития заболеваний, связанных с атеросклерозом, в частности, с гиперхолестеринемией (ГХС), распространенность которой в российской популяции достигает 70% [3]. В рамках многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) было выявлено, что нарушения липидного обмена имеют место у 57,6% трудоспособного населения, при этом повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) был обнаружен в 59,7% случаев, а сниженный уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — в 19,5% случаев [4]. Хорошо известно, что при возникновении дислипидемии (ДЛП) вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) увеличивается в 1,6 раза, а если нарушение липидного обмена имеет место у пациента с ССЗ, то риск развития фатальных кардиоваскулярных событий возрастает до 6 раз [5].

В современных рекомендациях предложен персонализированный подход при отнесении каждого пациента к определенным категориям сердечно-сосудистого риска (ССР) и определению целевых показателей липидного профиля в зависимости от конкретной категории риска [6, 7]. В ходе крупномасштабных, рандомизированных клинических исследований (РКИ) было показано, что именно уровень ХС ЛНП является главной терапевтической мишенью при коррекции нарушений липидного обмена [8].

Центральное место в лечении ДЛП и снижении уровня ХС ЛНП в клинической практике занимают статины, в основе действия которых лежит ингибирование гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза), превращающей гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) в мевалоновую кислоту — предшественник ХС. Высокая эффективность и безопасность этого класса липидснижающих препаратов подтверждена многочисленными РКИ и не вызывает сомнений. В ряде крупных эпидемиологических — Фремингемское, MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial), а также кли-

нических исследований — WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), было показано, что снижение концентрации общего ХС (ОХС) в крови на 1% сопровождается снижением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции среднего возраста на 2-3% [9].

Гиполипидемическая и антиатерогенная активность статинов обуславливает снижение сердечно-сосудистой смертности, уменьшение риска развития ишемических событий, способствует улучшению качества и увеличению продолжительности жизни [10].

Актуальные категории ССР и целевые уровни ХС ЛНП. Согласно действующим клиническим рекомендациям, для принятия решения о назначении статинов, как препаратов первой линии в лечении ДЛП, необходима оценка общего ССР. В опубликованных в начале 2020г Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (VII пересмотр) представлено 5 категорий ССР — низкий, умеренный, высокий, очень высокий и экстремальный [7] (таблица 1).

Впервые введенная в отечественные рекомендации пятая категория ССР, обозначенная как группа экстремального риска, позволяет обосновать и провести максимально интенсивное медикаментозное лечение, доказавшее положительное влияние не только на достижение целевых уровней тех или иных параметров, но и на улучшение прогноза жизни, снизив риск фатальных ССО [7].

Практически группа экстремального кардиоваскулярного риска включает в себя пациентов очень высокого ССР, имеющих сочетанную патологию, каждая из которых попадает под данную категорию риска. Подобная коморбидность значительно потенцирует риск развития фатальных ССО, что и диктует необходимость выделения дополнительной, наиболее тяжелой категории ССР [7].

Таким образом, на основании вышеизложенного и опираясь на результаты ряда клинических исследований, внутри категории очень высокого риска выделена отдельная категория пациентов с экстремальным риском, к которой следует отнести больных с:

- сочетанием клинически значимого ССЗ, вызванного атеросклерозом, с сахарным диабетом (СД) 2 типа и/или семейной ГХС (СГХС);
- наличием ССО у пациента с атеросклеротическими ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л;
- наличием ≥ 2 ССО в течение 2 лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л [7].

Таблица 1

Категории ССР и целевые уровни ХС ЛНП

Риск	Определение	ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	Сочетание АССЗ ¹⁾ с СД 2 типа и/или СГХС или два ССО в течение 2 лет ²⁾ у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию ³⁾ и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л	<1,4 оптимально <1,0
Очень высокий	Документированное ССЗ клинически или по результатам обследования (перенесенный ОКС, стабильная стенокардия, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, атеросклероз периферических артерий) Значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз $\geq 50\%$ в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(ы) $>50\%$) СД + поражение органов-мишеней + ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью >20 лет Выраженная ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² Оценка риска по шкале SCORE $\geq 10\%$ СГХС + ССЗ или ФР	<1,4 и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Высокий	Значимо выраженный ФР — ХС >8 ммоль/л, и/или ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л, и/или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. СГХС без ФР СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² Оценка риска по шкале SCORE 5-10% Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(ы) 25-49%)	<1,8 и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Умеренный	Молодые пациенты (СД 1 типа <35 лет, СД 2 типа <50 лет) с длительностью течения СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР Оценка риска по шкале SCORE 1-5%	<2,6
Низкий	Оценка риска по шкале SCORE $<1\%$	<3,0

Примечания: АД — артериальное давление, АССЗ — атеросклеротические ССЗ, КШ — коронарное шунтирование, ТИА — транзиторная ишемическая атака, КАГ — коронарная ангиография, КТ — компьютерная томография, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ¹⁾ — ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный ИМ, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартэктомиа, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование, ²⁾ — ИМ, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, ТИА/ишемический инсульт, ³⁾ — назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

Важнейшим аспектом профилактики острых атеротромботических событий у пациентов высокого и очень высокого ССР, является достижение целевых уровней атерогенных фракций липидов крови, значения которых определяются степенью ССР [6, 7].

В обновленных национальных рекомендациях [7] ужесточаются требования к эффективности липидснижающей терапии и необходимости достижения более низких значений ХС ЛНП в зависимости от степени выявленного риска пациента. Для пациентов экстремального риска требуется достигать целевого уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л (таблица 1). Имеются основания полагать, что оптимальным для этой когорты пациентов будет целевой уровень ХС ЛНП $<1,0$ ммоль/л. Кроме того, для категорий очень высокого и высокого ССР предложены более низкие целевые значения ХС ЛНП — $1,4$ ммоль/л и $1,8$ ммоль/л, соответственно.

Отечественные и зарубежные эксперты делают акцент на том, что при невозможности достижения целевых значений ХС ЛНП, его уровень следует снизить не менее чем на 50% при наличии у пациента высокого и очень высокого ССР. Только в таком случае профилактика фатальных ССО будет признана эффективной [6, 7].

Впервые преимущества более выраженного снижения уровня ХС ЛНП у пациентов с очень высоким и экстремальным ССР продемонстрировало исследование IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). В данное РКИ включались пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе, у которых сравнивались эффекты двух гиполипидемических стратегий: монотерапии статином и комбинации статина и эзетимиба. Первичной конечной точкой исследования были кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, внеплановые процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В группе интенсивного лечения значение ХС ЛНП составило $1,369$ ммоль/л. Анализ выживаемости в данной когорте с помощью кривых Каплана-Майера в ходе 7-летнего наблюдения показал, что частота возникновения первичной конечной точки была достоверно ниже по сравнению с обычной терапией и составила $32,7$ vs $34,7\%$, при этом относительный риск (ОР) снизился на $6,4\%$ — ОР=0,936, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,89-0,99 ($p=0,016$) [11].

На сегодняшний день не установлен тот уровень ХС ЛНП, ниже которого нивелируется клиническая польза гиполипидемической терапии и неме-

Таблица 2

Режимы статинотерапии

Суточная доза статинов высокой интенсивности для снижения ХС ЛНП на >50%	Суточная доза статинов умеренной интенсивности для снижения ХС ЛНП от 30% до 50%
Аторвастатин, 40-80 мг	Аторвастатин, 10-20 мг
Розувастатин, 20-40 мг	Флувастатин XL, 80 мг
	Питавастатин, 2-4 мг
	Розувастатин, 5-10 мг
	Симвастатин, 20-40 мг

Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 3

Показатели снижения уровня ХС ЛНП в зависимости от максимальных доз статинов [14, 15, 43]

Статины	Доза, мг/сут.	Снижение уровня ХС ЛНП, %
Розувастатин	40	55
Аторвастатин	80	50
Питавастатин	4	47
Симвастатин	40	42
Правастатин	40	29

Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

дикаментозных профилактических мероприятий, а именно, прекращается дальнейшее снижение риска развития сердечно-сосудистых событий и появляются нежелательные побочные эффекты. В мета-анализе 8 РКИ с использованием статинотерапии у 38153 пациентов было показано, что наибольшее снижение риска ССО отмечалось в подгруппе пациентов с уровнем ХС ЛНП <1,3 ммоль/л [12]. Эти результаты, как и данные другого исследования [13], в очередной раз подтверждают оправданность стратегии снижения уровня ХС ЛНП по принципу “чем ниже, тем лучше” с целью профилактики развития фатальных осложнений у больных ССЗ атеросклеротического генеза.

Основные преимущества розувастатина в лечении пациентов высокого и очень высокого ССР. Несмотря на появление новых высокоэффективных классов гиполипидемических препаратов (эзетимиб, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), статины остаются препаратами первой линии терапии ДЛП. Согласно действующим клиническим рекомендациям достижение целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого ССР может быть обеспечено при лечении двумя представителями класса статинов, а именно, аторвастатином и розувастатином в самой высокой рекомендованной или максимально переносимой дозе (класс рекомендаций I, уровень доказательств А) (таблица 2) [10].

Особое место в этом дуэте занимает розувастатин, высокая эффективность и безопасность которого прочно связана с наличием у него неоспоримых клинико-фармакологических преимуществ по сравнению с другими липидснижающими препаратами.

Гиполипидемическая активность статинов. Уникальные фармакологические преимущества розувастатина, а именно гидрофильность молекулы и высокая селективность к рецепторам мембран гепатоцитов, оказывают мощнейшее ингибирующее влияние на синтез ХС ЛНП и ХС липопротеинов очень низкой плотности, и позволяют достичь желаемого результата при назначении меньших доз [14].

Высокая дозозависимая гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с “одноклассниками” была продемонстрирована в исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), в котором 2431 пациент с гиперлипидемией в течение 6 нед. получал последовательно возрастающие дозы симвастатина, правастатина, аторвастатина и розувастатина. Было показано, что розувастатин при назначении в дозах 10-80 мг/сут. снижал уровень ХС ЛНП в среднем на 8,2% больше, чем аторвастатин в аналогичных дозах, на 26% больше, чем правастатин в дозах 10-40 мг/сут., и на 12-18% больше, чем симвастатин, назначавшийся в дозах 10-80 мг/сут. ($p < 0,001$). В среднем, снижение уровня ХС ЛНП при приеме 10-40 мг/сут. розувастатина составило 52-63%. Кроме того, розувастатин в дозе 20 мг/сут. гораздо эффективнее повышал уровень ХС ЛВП — на 8,8% ($p < 0,002$), чем аторвастатин в дозах 40 и 80 мг/сут.

Целевые уровни ХС ЛНП согласно АТР III (Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program) были достигнуты у 82-89% пациентов высокого ССР, получавших розувастатин, по сравнению с 69-85% пациентов, которым назначался аторвастатин. В группе пациентов, получавших розувастатин, 79-92% больных с ДЛП достигли

показателей ХС ЛНП $<3,0$ ммоль/л, а в группе аторвастатина такой уровень был отмечен лишь у 52-81% пациентов [15].

В таблице 3 представлены результаты снижения уровня ХС ЛНП в зависимости от максимальных доз статинов, используемых в настоящее время.

В этой связи целесообразно отметить результаты, полученные в исследованиях MERCURY-I и MERCURY-II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), в которых оценивались гиполипидемические эффекты различных статинов у 3140 пациентов с ДЛП, 43% ($n=1342$) из которых имели метаболический синдром. Было показано, что перевод с терапии аторвастатином 10 мг/сут., симвастатином 20 мг/сут. или правастатином 40 мг/сут. на прием розувастатина в дозе 10 мг/сут., а также замена аторвастатина в дозе 20 мг/сут. и симвастатина — 40 мг/сут. на розувастатин в дозе 20 мг/сут. приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛНП и достоверно более частому достижению его целевого уровня, а также значительному повышению уровня ХС ЛВП [16, 17].

Подобные результаты были получены и в исследовании URANUS (The Use of Rosuvastatin versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellitus), в котором сравнивалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозе 10-40 мг/сут. и аторвастатина в дозе 10-80 мг/сут. у больных СД 2 типа. Было показано, что за 16 нед. терапии уровень ХС ЛНП в группе аторвастатина снизился на 45,5%, а в группе розувастатина — на 52,3% ($p<0,0001$). В работе было отмечено, что розувастатин был безопасен у данной категории больных и хорошо переносился во всех дозировках [18].

Влияние розувастатина на процессы прогрессирования атеросклероза. Многочисленные позитивные клинические эффекты розувастатина не ограничиваются его гиполипидемическим действием. Серьезным основанием для подобного утверждения являются результаты крупнейшей программы GALAXY (ГАЛАКТИКА), в рамках которой выполнено 29 контролируемых исследований с участием 170 тыс. пациентов. В ходе данных РКИ было показано, что розувастатин способен не только значительно снижать уровень ХС ЛНП, но и замедлять прогрессирование и даже вызывать регресс атеросклеротических изменений в сосудах различной локализации, согласно данным различных визуализирующих методик, а также восстанавливать функциональную активность эндотелия и оказывать антиагрегантный и противовоспалительный эффекты, контролируя уровни циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) [19].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) в течение

2 лет проводился мониторинг толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в брахиоцефальных артериях у лиц без ИБС с относительно низким ССР (10-летний фатальный риск $<10\%$ по Фремингемской шкале) на фоне приема розувастатина 40 мг/сут. По окончании исследования в группе, где проводилась высокоинтенсивная терапия розувастатином, было отмечено достоверное уменьшение ТИМ на 0,0014 мм в год и снижение среднего уровня ХС ЛНП на 49% (с 4,01 до 2,02 ммоль/л). При этом у пациентов, получавших плацебо, показатель ТИМ неуклонно увеличивался на 0,0131 мм в год ($p<0,001$) [20].

Влияние аналогичного режима статинотерапии (розувастатин 40 мг/сут. в течение 2 лет) на прогрессирование коронарного атеросклероза оценивалось у 507 пациентов с ИБС в исследовании ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden). В группе активной терапии удалось понизить уровень ХС ЛНП на 53,2% от исходного (с 3,39 до 1,58 ммоль/л); причем у 75% больных среднее значение этого показателя было $<1,8$ ммоль/л. Уровень ХС ЛВП на терапии розувастатином повысился на 13,8% (до 1,25 ммоль/л) по сравнению с группой плацебо. Полученный эффект сопровождался, по данным количественной коронароангиографии и внутриконтрастного ультразвукового исследования, уменьшением средней величины стеноза с 35,7 до 34,5% диаметра просвета сосуда и уменьшением объема атеромы на 14,7%. Анализ результатов ASTEROID выявил наличие значимой корреляции между показателями липидограммы (ХС ЛНП, ХС ЛВП) и динамикой изменения параметров проходимости коронарной артерии. Исследование ASTEROID было в числе тех первых работ, результаты которых продемонстрировали возможность регрессии атеросклеротического процесса [21].

Влияние высоких доз розувастатина (40 мг/сут.) и аторвастатина (80 мг/сут.) на объем атеросклеротической бляшки (АСБ) оценивалась в исследовании SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) у 1039 пациентов со стабильной ИБС с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий. В ходе 2-летнего наблюдения было показано, что применение подобного режима статинотерапии позволяет не только стабилизировать атеросклеротический процесс за счет уменьшения процессов воспаления в области атеромы и улучшения функции эндотелия, но и вызвать уменьшение/регресс самой АСБ. При повторном внутрисосудистом ультразвуковом исследовании по окончании лечения объем атеромы в процентах снизился в группе аторвастатина на 0,99%, а в группе розувастатина на 1,22%, однако разница между группами не достигла статистической значимости. При анализе же показателя об-



Кардиолип
розувастатин

СИЛА ДЛЯ ЖИЗНИ!



БОЛЬШАЯ
60 и 90
таблеток
УПАКОВКА

- Достижение целевого уровня ХС ЛНП у 82% пациентов в стартовой дозе 10 мг¹
- Замедление прогрессирования атеросклероза²
- Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза жизни³



Рег.номер: ЛП-003104

1.P.Jones. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR* Trial).// Am J Cardiol 2003;92:152-160. 2.Инструкция по медицинскому применению препарата Кардиолип. 3.Ridker P. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein //N Engl J Med 2008;359:2195-2207.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.



Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «АЛСИ Фарма», Россия. Организация, принимающая претензии на территории РФ: АО «АЛСИ Фарма», Россия, 117335, Москва, Нахимовский проспект, д. 58, +7(495)787-70-55.

Реклама

CAR.01.10.20.RU

щего объема атеромы (ООА) коронарной артерии по сравнению с исходными значениями было выявлено преимущество розувастатина (уменьшение ООА на $6,39 \text{ мм}^3$ — группа розувастатина, уменьшение ООА на $4,42 \text{ мм}^3$ — группа аторвастатина) ($p < 0,02$). Кроме того, к моменту окончания исследования у пациентов, получавших розувастатин, были достигнуты достоверно более низкие показатели ХС ЛНП, чем в группе аторвастатина: 1,62 и 1,82 ммоль/л ($p < 0,001$), и более высокий уровень ХС ЛВП: 1,30 и 1,26 ммоль/л, соответственно ($p = 0,01$) [22].

Результаты ряда исследований, включая вышеперечисленные, подтвердили прямую корреляционную связь между степенью снижения уровня ХС ЛНП на фоне высокоинтенсивного режима статинотерапии и выраженностью замедления атеросклеротических процессов в различных сосудистых бассейнах.

В настоящее время розувастатин является единственным статином, в инструкции к применению которого указано показание “для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации ОХС и ХС ЛНП”. Это позволяет максимально широко использовать данный препарат в клинической практике у пациентов высокого и очень высокого ССР как в целях первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Влияние розувастатина на прогноз жизни. Благоприятное влияние терапии розувастатином на ССО и общую смертность было продемонстрировано в ряде РКИ [18, 23–26], крупнейшим из которых является JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [27]. В это многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование были включены 17802 пожилых пациента (средний возраст 66 лет), ранее не переносивших ИМ, инсульт, процедуры реваскуляризации, а также не имевших эквивалентов высокого коронарного риска, с нормальным или низким уровнем ХС ЛНП ($< 130 \text{ мг/дл}$) и повышенным уровнем высокочувствительного СРБ ($> 2 \text{ мг/л}$). Все участники были рандомизированы к приему розувастатина в дозе 20 мг/сут. или плацебо. Комбинированная конечная точка исследования включала в себя нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, внеплановую коронарную реваскуляризацию и смерть от сердечно-сосудистых причин. Исследование было остановлено досрочно, т.к. выявило значительное превосходство розувастатина над плацебо. На момент окончания РКИ (медиана наблюдения составляла 1,9 года) частота достижения первичной конечной точки в группе розувастатина и плацебо состав-

ляла, соответственно, 0,77, и 1,36 на 100 человек-лет ($p < 0,001$) (относительное снижение риска 44%, ОР — 0,56; 95% ДИ: 0,46–0,69). Общая смертность в группе терапии розувастатином также была достоверно ниже, чем в группе плацебо, и составила, соответственно, 1,00 и 1,25 на 100 человеко-лет ($p < 0,02$) (относительное снижение риска 20%, ОР — 0,80; 95% ДИ: 0,67–0,97).

Терапия розувастатином сопровождалась снижением уровня ХС ЛНП на 50% и СРБ — на 37% в сравнении с группой плацебо. Максимальный клинический эффект от лечения был получен у пациентов, достигших двойную цель, а именно — снижение уровней ХС ЛНП $< 70 \text{ мг/дл}$ ($< 1,8 \text{ ммоль/л}$) и СРБ $< 2 \text{ мг/л}$. Кроме того, применение розувастатина ассоциировалось с меньшей частотой развития инсульта и венозных тромбозных событий.

Впоследствии были опубликованы результаты анализа различных, включенных в исследование JUPITER, подгрупп пациентов. В выделенной когорте пациентов с высоким ССР согласно SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation, системная оценка коронарного риска) $> 5\%$ или Framingham risk score $> 20\%$, частота первичной конечной точки в группах розувастатина и плацебо составила 9,4 и 18,2 на 100 человеко-лет, соответственно ($p = 0,028$). Таким образом, был сделан вывод о том, что именно у таких пациентов риск развития ССО на фоне приема розувастатина будет значительно ниже [27].

Результаты исследования JUPITER не только открыли широкие перспективы для розувастатина в первичной профилактике ССЗ, но и продемонстрировали наличие у препарата потенциально важных механизмов, способствующих реализации таких возможностей. Это и ряд других исследований показали мощный противовоспалительный потенциал розувастатина, который, наряду с другими плеiotропными эффектами, позволяет контролировать клиническое течение и прогноз ССЗ атеросклеротического генеза, дестабилизация последних напрямую связана не столько с дислипидемическими, сколько с провоспалительными нарушениями.

В исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) оценивались определенные аспекты благоприятных эффектов розувастатина на прогноз жизни больных с сердечной недостаточностью, развившейся, в т.ч. на фоне ИБС. Ретроспективный анализ результатов исследования продемонстрировал тенденцию в снижении количества фатальных и нефатальных ИМ и инсультов (отношение шансов 16%; $p = 0,05$), а также достоверное уменьшение количества госпитализаций по всем причинам [28].

Следует отметить, что большинство исследований с жесткими конечными точками у больных ССЗ, ассоциированными с атеросклерозом, проводились

с применением статинов более ранних поколений. На сегодняшний день располагаем рядом исследований, в которых сравнивали гиполипидемическую эффективность эквивалентных доз розувастатина и аторвастатина у больных ИБС, в т.ч. на фоне ОКС. В 26-недельном, двойном слепом, рандомизированном исследовании POLARIS (Prospective Optimisation of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in high-risk Subjects with hypercholesterolaemia) было показано, что у пациентов среднего и пожилого возраста с ИБС или высоким ССР розувастатин в дозе 40 мг/сут. эффективнее снижает уровень ХС ЛНП, чем аторвастатин в дозе 80 мг/сут. [29].

Подобные результаты были получены и в ходе открытого РКИ ECLIPSE (Evaluation to Compare Lipid lowering effects of rosuvastatin and atorvastatin In force titrated subject: a Prospective Study of Efficacy and tolerability). Спустя 6 мес. после начала активного лечения целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 83,6% пациентов, получавших розувастатин в дозе 40 мг/сут., и лишь у 74,6% больных, находившихся на максимальной (80 мг/сут.) дозе аторвастатина [30].

В настоящее время высокоинтенсивная статинотерапия является основой лечения у особой категории пациентов с ССЗ — ОКС. В работе Ray K, et al. [31] была доказана необходимость раннего назначения больным с ОКС розувастатина в дозе 40 мг/сут.; а в исследовании CENTAURUS (Comparison of the Effects Noted in The ApoB:ApoA-I ratio Using RosUvastatin or Atorvastatin in patients with Acute Coronary Syndrome) подтверждена эффективность препарата при использовании его в высоких дозах перед процедурой ЧКВ у аналогичной когорты пациентов [32].

Современные подходы к ведению пациентов с ОКС на начальном этапе гиполипидемической стратегии предусматривают использование высокоинтенсивного режима статинотерапии (розувастатин 20-40 мг/сут. или аторвастатин 40-80 мг/сут.) с возможным последующим применением комбинированной терапии, включающей эзетимиб и ингибиторы PCSK9, для достижения целевого уровня ХС ЛНП [7].

Крайне важным представляется анализ данных реальной клинической практики, демонстрирующий возможности влияния розувастатина на прогноз у больных атеросклеротическими ССЗ. В 2008г был представлен ретроспективный анализ данных GPRD (база врачей общей практики Великобритании), посвященный оценке эффективности и безопасности длительной статинотерапии у 127391 амбулаторного больного. Применение розувастатина ассоциировалось с наименьшими показателями сердечно-сосудистой и общей смертности и составило 4,1 (95% ДИ: 3,2-5,4) на 1 тыс. человеко-лет и 12,6 (95% ДИ: 10,8-14,6) на 1 тыс. человеко-лет, соответственно [33].

Спустя 10 лет, в 2019г были опубликованы результаты наблюдательного ретроспективного многоцентрового исследования, в котором сравнивались потенциалы розувастатина и аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с ДЛП, входящих в национальный регистр Испанского общества атеросклероза (SEA). В ходе 7-летнего наблюдения в группах больных, получавших статины, было зарегистрировано 89 повторных кардиоваскулярных событий (21,9%), из которых 85,4% были коронарными. Частота событий составила 2,73 (95% ДИ: 1,63-4,25) случая на 100 человеко-лет в группе больных, получавших аторвастатин, и 2,34 (95% ДИ: 1,17-4,10) случаев на 100 человеко-лет в группе розувастатина. При этом не было выявлено статистически значимого различия между двумя группами, независимо от времени начала наблюдения [34].

Проблемы применения статинов у пациентов высокого и очень высокого ССР. Говоря о проблемах применения статинов в клинической практике, следует обратить внимание на ряд аспектов. Лечащие врачи нередко недооценивают масштабы распространенности пациентов с высоким и очень высоким ССР. Без колебаний к данным группам они относят пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза, а именно ИБС, заболеваниями периферических артерий и т.д. При этом из орбиты их внимания зачастую уходят лица с несколькими ФР, такими как артериальная гипертензия невысокой степени, умеренная ДЛП, курение, которые в совокупности могут иметь высокий и даже очень высокий ССР.

Несмотря на мощную доказательную базу и необходимость использования статинов в качестве препаратов первой линии при лечении ДЛП, их терапевтический потенциал до сих пор используется не полностью. Результаты исследование EUROASPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events V) показывают, что частота назначения статинов пациентам с ИБС в Европе за последние годы значительно выросла. При этом доля пациентов, достигающих целевых значений ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, практически не изменилась [35]. В российской популяции статинотерапия назначается в ~10 раз реже, чем в зарубежных странах, и у пациентов высокого и очень высокого ССР остается крайне недостаточной. Согласно данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, только 42% пациентов со стабильной ИБС знают уровень своего ХС, из них <10% получают статины и у <10% удается достичь целевого уровня ХС ЛНП [4].

Данные отечественного исследования Айсберг (диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудис-

того проГноза) продемонстрировали, что частота применения статинов у обследованных больных ГХС составила 32% и находится в обратной зависимости от категории ССР, достигая максимума в 42% при очень высоком риске. При этом частота достижения целевого уровня ОХС ($<4,5$ у пациентов высокого и $4,0$ ммоль/л очень высокого ССР) составила всего лишь 5,0 и 5,7%, соответственно. Среди лиц с ИБС, а также после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения частота применения статинов колебалась в интервале 50-60% с достижением целевого уровня ОХС $<4,0$ ммоль/л лишь в 4,0-11,4% случаев. Частота достижения целевого уровня ОХС при ССЗ не превышала 12% [36].

В российском исследовании АРГО-2 (Анализ Распространенности ГиперхОлестеринемии в условиях амбулаторной практики), изучались особенности гиполипидемической терапии розувастатином у пациентов высокого и очень высокого ССР в реальной амбулаторной клинической практике. Динамику уровня ОХС спустя 1 мес. терапии различными дозами розувастатина удалось оценить у 7897 человек. В ходе исследования было выяснено, что уровень ОХС снизился на 22% по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$). Средняя назначенная доза розувастатина составила $11,88\pm 5,1$ мг. Наиболее часто, в 62,8% случаев, розувастатин назначался в дозе 10 мг/сут., у 27,3% пациентов в дозе 20 мг/сут., у 9,2% пациентов — 5 мг/сут., и только в 0,5% случаев доза была максимальной и составила 40 мг/сут. В заключении, авторы работы были вынуждены констатировать, что в реальной клинической практике пациенты высокого и очень высокого ССР получали лечение розувастатином, как правило, в средних дозах и крайне редко — в максимальных, несмотря на наиболее выраженный гиполипидемический эффект именно этих доз препарата [37].

Среди основной причины отказа от гиполипидемической терапии рассматривается возможность развития побочных эффектов на фоне применения статинов. Кроме того, нарушение липидного обмена, особенно на начальном этапе, протекает бессимптомно и не мотивирует пациента на необходимость постоянного лечения.

Представления о безопасности длительного применения розувастатина сформировались на основе данных многочисленных, масштабных, клинических исследований с участием пациентов с различной и, прежде всего, сердечно-сосудистой патологией. Частота нежелательных эффектов розува-

статина (преходящее дозозависимое повышение трансаминаз, миопатия, рабдомиолиз) встречается крайне редко и сопоставима с другими статинами. Протеинурия, выявляемая на фоне приема розувастатина, вероятно, связана с ингибированием реабсорбции белков в канальцевом аппарате почек и не является специфичной для данного статина [38]. При этом ни в одном исследовании не было получено подтверждения о неблагоприятном влиянии розувастатина на почечную функцию [39]. В крупных РКИ с применением препарата не было отмечено роста онкологических заболеваний по сравнению с плацебо [40].

Розувастатин не проходит предварительного метаболизма, метаболизируется с участием цитохрома СYP2C9 и, в меньшей степени, СYP2C19 и имеет минимальное количество активных метаболитов, риск лекарственных взаимодействий на фоне приема препарата крайне низок. Это имеет большое значение при его использовании у коморбидных пациентов, нуждающихся в приеме большого числа лекарственных препаратов [41].

Согласно данным исследований, посвященных вопросам приверженности терапии статинами в Российской Федерации, основной причиной отказа от длительного лечения является высокая стоимость этой группы препаратов (66,3%) [42].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке доступен препарат Кардиолип, имеющий доказанную биоэквивалентность оригинальному препарату. Это генерический розувастатин, очевидным преимуществом которого является доступная стоимость лечения, что делает возможным его назначение широкому кругу пациентов.

Заключение

Адекватная медикаментозная терапия ДЛП у пациентов высокого и очень высокого ССР в реальной клинической практике остается актуальной проблемой отечественного здравоохранения. В настоящее время статины являются основой профилактики и лечения ССЗ, ассоциированных с атеросклеротическим процессом. Корректно назначенная и длительная статинотерапия позволяет значительно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и улучшить прогноз жизни значительной популяции россиян.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Federal State Statistics Service (Rosstat). Healthcare in Russia 2017. Statistical collection. M., 2017. 170 с. (In Russ). Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник. М., 2017. 170 с. ISBN: 978-5-89476-448-1.
2. Sergienko IV, Ensheles AA, Kukharchuk VV. Dislipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. 3 ed., transcript and supplement M, 2018. (In Russ). Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Кухарчук В. В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. 3 изд., перераб. и доп. М., 2018. ISBN: 978-5-90363-088-2.
3. Chazova IE, Gernakova YV, Oschepkova EV, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of hypertension patients. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4-12. (In Russ). Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4-12. doi:10.18565/cardio.2014.10.4-12.
4. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AI, et al. Distribution of lipid spectrum indicators in men and women of working age in the Russian Federation: results of the ESSE-RF study for 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в российской федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
5. Boitsov SA, Susekov AV, Aronov DM, et al. Topical issues of statin therapy in clinical practice. Expert council meeting. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2011;1:65-6. (In Russ.) Бойцов С. А., Сусеков А. В., Аронов Д. М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Совещание совета экспертов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1:65-6.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019;00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Atherosclerosis and dyslipidemia. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders to prevent and treat atherosclerosis. Russian Recommendations, VII revision. 2020; 1(38):7-42. (In Russ). Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomized trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
9. Sergienko IV. History of appearance of statins. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2011;1:57-66. (In Russ.) Сергиенко И. В. История появления статинов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1:57-66.
10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
12. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.615.
13. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *New Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
14. Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, et al. Rosuvastatin: A Review of the Pharmacology and Clinical Effectiveness in Cardiovascular Disease. *Clin Med Insights: Cardiol*. 2012;6:17-33. doi:10.4137/CMC.S4324.
15. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-60. doi:10.1016/s0002-9149(03)00530-7.
16. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J*. 2004;147:705-12. doi:10.1016/j.ahj.2003.10.004.
17. Izzat L. The MERCURY II trial: benefits of rosuvastatin. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2006;6(4):171-6. doi:10.1177/14746514060060040501.
18. Berne C, Siewert-Delle A, and the URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:7. doi:10.1186/1475-2840-4-7.
19. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(2):177-93. doi:10.1586/14779072.5.2.177.
20. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297:1344-53. doi:10.1001/jama.297.12.1344.
21. 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;295(13):1556-65. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002.
22. 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;27:1119-29. doi:10.1185/03007995.2011.570746.
23. 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;100:1245-8. doi:10.1016/j.amjcard.2007.05.044.
24. Binbrek AS, Elis A, Al-Zaibag M, et al. Rosuvastatin versus atorvastatin in achieving lipid goals in patients at high risk for cardiovascular disease in clinical practice: a randomized, open-label, parallel-group, multicenter study (DISCOVERY Alpha

- Study). *Curr Ther Res Clin Exp*. 2006;67:21-43. doi:10.1016/j.curtheres.2006.02.005.
25. Clearfield MB, Amerena J, Bassand J, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia — Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). *Trials*. 2006;7:35. doi:10.1186/1745-6215-7-35.
 26. Danchin N, Chadarevian R, Gayet J-L, et al. Compared with atorvastatin at a dose of 10 mg per day rosuvastatin was more effective to reach an LDL goal of <1,00 g/l in high cardiovascular risk patients (ARIANE study). *Ann Cardiol Angiol (Paris)*. 2007;56:82-7. doi:10.1016/j.ancard.2007.01.003.
 27. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, et al. 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;55:1266-73. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.020.
 28. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61. doi:10.1056/NEJMoa0706201.
 29. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, et al. POLARIS study investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e154-64. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.00.
 30. Faergeman O, Hill L, Windler E, et al. ECLIPSE Study Investigators. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia: results from the ECLIPSE study. *Cardiology*. 2008;111(4):219-28. doi:10.1159/000127442.
 31. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 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(8):1405-10. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.077.
 32. Lablanche JM, Danchin N, Farnier M, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101:399-406. doi:10.1016/j.acvd.2008.05.010.
 33. García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander M, et al. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100 000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:943-52. doi:10.1002/pds.1603.
 34. Perez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedi V, et al. Comparative efficacy between atorvastatin and rosuvastatin in the prevention of cardiovascular disease recurrence. *Lipids Health Dis*. 2019;18:216. doi:10.1186/s12944-019-1153-x.
 35. De Backer G, Jankowskib P, Kotseva K, et al. EUROASPIRE V collaborators. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
 36. Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and application of statins in outpatient practice in the Russian Federation. AISTERG. *Atherosclerosis and Dislipidemia study*. *Journal of the National Society for the Study of Atherosclerosis*. 2017;4(29):5-17. (In Russ.) Ежов М. В., Близнюк С. А., Алексеева И. А., Выгодин В. А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ. Атеросклероз и Дислипидемии. *Журнал национального общества по изучению атеросклероза*. 2017;4(29):5-17.
 37. Akhmedjanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Hypolipidemic Therapy in Outpatient Practice (according to ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):147-53. (In Russ.) Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(2):147-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.
 38. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol*. 2004;94(7):882-8. doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.049.
 39. Savarese G, Musella F, Volpeet M, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2482-9. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.010.
 40. Yun KH, Shin IS, Shin SN, et al. Effect of previous statin therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Korean. Circ J*. 2011;41(8):458-63. doi:10.4070/kcj.2011.41.8.458.
 41. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-95. doi:10.1161/CIR.0000000000000456.
 42. Mishchenko MA, Kononova SV. Analysis of factors influencing adherence to hypolipidemic therapy. *Medical almanac*. 2014;1(31):95-8. (In Russ.) Мищенко М. А., Кононова С. В. Анализ факторов, влияющих на приверженность к гиполипидемической терапии. *Медицинский альманах*. 2014;1(31):95-8.
 43. Masana L. Pitavastatin — from clinical trials to clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2010;11(3):15-22. doi:10.1016/s1567-5688(10)71065-5.