# Диета и статины в профилактике ишемической болезни сердца (литературный обзор)

Еганян Р.А.

В настоящее время необходимость снижения уровня холестерина (ХС) с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений не вызывает сомнений. Неоднозначное отношение врачей к медикаментозному вмешательству при дислипидемиях (ДЛП) в прошлом веке было обусловлено публикацией отрицательных результатов ряда исследований, свидетельствующих, в частности, об увеличении некардиальной смертности при применении клофибрата (WHO Clofibrate Trial) [1], отсутствии достоверного снижения коронарных событий при применении холестирамина (Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial of Cholestiramine) [2].

Однако с появлением новых классов препаратов и усовершенствованием методик, наглядно оценивающих эффективность применения гиполипидемических средств, интерес к назначению данных препаратов стал повышаться [3–6]. В 70-х годах прошлого столетия был создан новый класс гипохолестеринемических препаратов – статины. Их патогенетическое значение весьма велико и определяется тем, что они влияют на основную «мишень» высокого риска развития атеросклероза.

В настоящее время определены три принципиальные детерминанты высокого риска развития атеросклероза: высокие уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также аполипопротеина В (апо-В), преобладание в спектре ЛПНП мелких плотных частиц и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и апо-А1. Анализ клинических исследований относительно роли ХС ЛПВП и триглицеридов (ТГ) в первичной профилактике ССЗ приводит к противоречивым выводам, что тормозит достижение консенсуса по этим показателям. Результаты недавно проведенного систематического обзора и метаанализа свидетельствуют о том, что терапия, направленная на повышение уровня ХС ЛПВП, не приводит к достоверному снижению заболеваемости и смертности от ИБС. В анализ были включены 108 рандомизированных исследований с участием 299 310 лиц. Было показано, что в целом повышение ХС ЛПВП сопровождается снижением частоты ССЗ и смертности, однако этот эффект был обусловлен в основном сопутствующими изменениями уровней ХС ЛПНП. При снижении ХС ЛПНП на каждые 0,26 ммоль/л смертность от ИБС снижалась на 7,2%, риск событий ИБС – на 7,1% и риск смерти от всех причин – на 4,4%. А увеличение ХС ЛПВП не всегда сопровождалось положительными эффектами в отношении смертности от ССЗ [7].

На основании этого и с учетом проведенных исследований высокой степени доказательности (А) в рекомендациях Европейского общества кардиологов, Американской диетологической ассоциации и Всероссийского научного общества кардиологов указаны в основном целевые уровни общего ХС и ХС ЛПНП. И эти предлагаемые целевые уровни сильно зависят от суммарного сердечно-сосудистого риска (табл. 1) [3–5].

Назначение статинов с целью достижения данных уровней проводится на фоне соответствующих корригирующих диет. Питание при гиперхолестеринемии (ГХС), по единодушному мнению экспертов ВОЗ, Европейского общества кардиологов, Национальной образовательной программы по холестерину, рабочей группы ВНОК, сводится к ограничению насыщенных и трансжиров, пищевого холестерина и обогащению рациона поли- и мононенасыщенными жирными кислотами и пищевыми волокнами (табл. 2) [4–6].

К началу XXI в. постепенно прошла эйфория от мысли, что только с помощью диеты или препаратов можно решить все связанные с атеросклерозом проблемы. Но в то же время выяснилось, что дело не только в снижении уровня холестерина с помощью статинов, но и в их способности подавлять активность воспалительного процесса в сосудистой стенке, снижать уровень перекисного окисления липидов, блокировать пролиферацию гладкомышечных клеток. Появляются все новые препараты с более совершенным и более безопасным механизмом действия. Сведения о безопасности, а также данные о хорошей переносимости лечения статинами послужили еще одним научным аргументом для проведения многоцентровых клинических исследований с «твердыми» конечными точками (сердечно-сосудистая и общая смертность).

Исследование эффективности статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Значение статинов в первичной профилактике ССЗ особенно возросло после того, как при первичной профилактике ИБС в течение нескольких лет было получено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 28 и 34% (ловастатином в исследовании AFCAPS/TexCAPS и правастатином – в исследовании WOSCOPS соответственно) [8–10].

JUPITER – первое крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по первичной профилактике атеросклероза и его осложнений, показавшее ранний (менее 2 лет) достоверный эффект применения розувастатина в дозе 20 мг/сут у 8900 лиц с низким риском развития атеросклероза, имевшим нормальный уровень ХС и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ). В исследовании принимали участие здоровые лица – мужчины ≥ 50 лет, женщины ≥ 60 лет без ИБС и СД с уровнем ХС ЛПНП < 3,37 ммоль/л и уровнем СРБ > 2 мг/л, группа сравнения получала плацебо. На фоне приема розувастатина произошло достоверное изменение липидных и противовоспалительных факторов: снижение уровня ХС ЛПНП на 50% (против 2,8% в группе плацебо), ТГ – на 17%, СРБ – на 37% и повышение ХС ЛПВП на 4%. Эта динамика отразилась на благоприятном клиническом эффекте – снижение фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий составило 44% (р<0,0001), общей смертности – 20% (р=0,02). Переносимость лечения была хорошей. Именно эти исследования открывали перспективы для первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза статинами [11, 12]. Согласно дополнительным результатам исследования, было показано, что у пациентов с низким уровнем ХС ЛПНП (уровень ХС ЛПНП в среднем 1,42 ммоль/л), получавших статины, уровень ХС ЛПВП не влиял на кардиоваскулярный риск. В дальнейшем для оценки эффективности вмешательства была проведена оценка числа лиц, нуждающихся в лечении (number needed to treat – NNT) для предотвращения 1 случая фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. 5-летнее NNT в среднем составило 20, хотя в различных подгруппах оно, естественно, колебалось: например, для мужчин – 17, для женщин эффект ниже – 21. Достаточно значимо этот коэффициент различался в зависимости от наследственности, массы тела, наличия МС, но особенно четко – от 14 до 37 – у лиц с суммарным риском <10% и ≥10 по Фрамингемской шкале [13].

WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention Study). Западно-Шотландское исследование было первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием по первичной профилактике ИБС у мужчин среднего возраста с высоким риском коронарного атеросклероза и с ГХС (ХС ЛПНП ≥5 ммоль/л). Правастатин в дозе 40 мг/сут сравнивали с плацебо. Исследование длилось 5 лет и включало 6595 человек. В процессе исследования в группе, принимавшей правастатин, уровень ХС ЛПНП был снижен на 26%, на 31% снизилась частота смертельных исходов и нефатальных ИМ, на 37% – необходимость в аортокоронарном шунтировании [10].

AF/Tex CAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). Это исследование по первичной профилактике ИБС, проведенное в США с использованием ловастатина в дозе 20–40 мг. В исследовании приняли участие 6605 человек, в т. ч. значительную часть участников составили женщины, преимущественно пожилого возраста. В данном исследовании, в отличие от Западно-Шотландского, уровень исходного среднего ХС ЛПНП не был высоким (3,8 ммоль/л). Исследование было прервано досрочно в связи с очевидностью полученных позитивных результатов со значимым снижением случаев острого ИМ и смерти от ИБС (на 25%) в основной группе по сравнению с плацебо [9].

ASCOT-LLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trials – Lipid Lowering Arm). Это исследование по первичной профилактике ИБС у пациентов с АГ и нормальным или незначительно повышенным уровнем ХС (ХС ≤6,5 ммоль/л), где аторвастатин в дозе 10 мг/сут сравнивали с плацебо. В исследовании приняли участие 10 305 человек. Исследование было завершено ранее запланированного срока – через 3,3 года – в связи со значимым снижением случаев развития ИМ и смертности от ИБС (36%), снижением риска инсультов (27%) в группе аторвастатина [14, 15].

Доказано, что имеет значение не только доза, но и тип препарата. Убедительные данные по клинической эффективности снижения липидов были получены и по результатам «Исследования защиты сердца»; (Heart Protection Study, HPS) при применении симвастатина в дозе 40 мг/сут в течение 5 лет у 10 тыс. пациентов [16]. В HPS было получено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности (-24%), общей смертности (–13%), количества инсультов (-25%) у лиц высокого риска ИБС независимо от возраста, пола, предыдущего медицинского анамнеза, исходного уровня холестерина. Достоверность результатов HPS была очень высока – по основным выводам критерий p≤0,0001. Важно подчеркнуть, что в HPS не было отмечено повышения риска смертей от несердечных причин, включая злокачественные новообразования. Переносимость лечения была хорошей. Повышение активности трансаминаз печени (АСТ и АЛТ) более 4 верхних пределов нормы (ВПН) наблюдалось лишь у 0,42% больных, принимавших симвастатин, и у 0,32% – у пациентов из группы плацебо (различия недостоверны). Еще реже регистрировалось повышение активности креатинфосфокиназы более 10 ВПН (0,11% – симвастатин и 0,06% – плацебо). В группе больных, принимавших в том же исследовании антиоксидантный коктейль (витамины Е, С, бета-каротин), достоверных различий в сердечно-сосудистой и общей смертности получено не было. Авторами HPS был сделан вывод, что лечение витаминами-антиоксидантами хотя и не приносит никакой пользы больным ИБС, но и не наносит вреда.

Результаты исследования PROSPER (n=5804, правастатин 40 мг/сут, наблюдение 3,2 года) в популяции больных пожилого и старческого возраста (средний возраст 75 лет) были более скромными. Снижение комбинированной конечной точки (количество внезапных смертей и/или ИМ, и/или инсульта) составило всего 15% (p=0,014), фатальных и нефатальных ИМ – 19% (p<0,050) и коронарной смертности – 24% (p=0,043) [17].

В исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) (Rosuvastatin vs Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin Across Dose Ranges) при сравнении эффективности различных доз розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина в отношении снижения уровня ХС ЛПНП у 2431 взрослого лица с ГХС (ХС ЛПНП в среднем 4,9 ммоль/л) в течение 6 нед. терапии было показано, что максимальное снижение ХС ЛПНП достигается при приеме различных доз розувастатина [18]. Розувастатин в суточной дозе 10–40 мг в течение 52 нед. обеспечил достижение целевых уровней ХС ЛПНП (по критериям Национальной образовательной программы по холестерину США – NCEP ATP III) у 96,2% пациентов, в то время как аторвастатин в дозе 10–80 мг/сут оказался столь же эффективным у 87,1% больных. Различия на низких дозах препаратов были еще более выражены: в 82,1% случаев достигнуты целевые значения при использовании 10 мг розувастатина по сравнению с 58,6% – на фоне лечения 10 мг аторвастатина [19, 20].

Установлено также, что под влиянием розувастатина активизируется синтез основного белка ЛПВП – апо-А1. Он повышается на разных дозах от 5 до 15%. Это соответствует повышению ХС ЛПВП на 6,5–10% при приеме 10 мг розувастатина у пациентов старше 65 лет, женщин, гипертоников, диабетиков, лиц, страдающих ожирением и метаболическим синдромом [21]. Розувастатин имел также дозозависимый положительный эффект на уровень ТГ. Он оказался особенно заметен у пациентов с гипертриглицеридемией, у которых снижение ТГ можно достичь у 40% лиц [22].

В проспективном рандомизированном сравнительном исследовании Management of Elevated Cholesterol in Primary Prevention Group of Adult Japanese Trial (MEGA, 2012) было показано, что добавление низких доз статинов (правастатин 10–20 мг) к диете у мужчин и женщин в возрасте 40–70 лет с уровнем ХС 220–270 мг/дл, снижая уровень ХС ЛПНП на 18% (против 3% только на диете), уменьшает у японцев на протяжении 5,3 лет риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. При этом снижается и общая смертность (ОР=0,71) и не повышается смертность от онкологических заболеваний. Установлено также, что правастатин снизил относительный риск ИБС на 38% и все ССЗ на 31% именно у лиц с типом IIa, и независимо от уровня ХС ЛПНП [23].

C.Y. Hyng и соавт. (2013 г.) представили данные об эффективности статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертензией, особенно при коморбидных состояниях (CHADS-коэффициент ≥ 2) [24] .

Анализ ряда опубликованных исследований показал, что для достижения целевых уровней ХС ЛПНП можно использовать не только увеличение дозы статина или переход на более эффективный препарат в плане снижения ХС ЛПНП, ТГ и повышения ХС ЛПВП, но и добавление к статину дополнительного липидкорригирующего агента или назначение фиксированной комбинированной холестеринснижающей терапии. Так, добавление эзетимиба в дозе 10 мг/сут к ранее применяемой терапии статинами обеспечивало дополнительное снижение ХС ЛПНП приблизительно на 20% у лиц с первичной ГХС независимо от пола, возраста, расы и ФР ИБС [25].

ВисследованиеIN-CROSS (Randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study to asses the LDL–C lowering of switchInING to a combo tab Ezetimibe/ Simvastatin (10mg/20mg) Compared to ROSuvastatin 10mg in patients with primary high cholesterol and high cardiovascular risk not controlled with a prior Statin treatment) быливключены618 пациентовсвысокимрискомсердечно-сосудистыхосложнений, недостигшихцелевыхуровнейХСЛПНПнапредшествующейтерапииразличнымистатинами. При переходе на розувастатин 10 мг/сут ХС ЛПНП снизился дополнительно на 16,9%, а на комбинацию эзетимиб/cимвастатин (10/20 мг) достоверно больше – на 27,7% [26].

Такую высокую эффективность статинов и эзетимиба можно объяснить сочетанием двух механизмов действия: подавлением синтеза холестерина в печени статинами и снижением всасывания его из тонкой кишки – эзетимибом. Эзетимиб в отличие от статинов не подавляет синтез ХС в печени и в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты, не повышает синтез желчных кислот из ХС. Существует также большое количество растительных производных, способных ингибировать абсорбцию ХС пищи из кишечника (сапонины, стеролы, станолы), однако подтверждений их эффективности с позиций доказательной медицины нет.

Современные технологии в оценке эффективности статинов

Cведения о роли статинов в лечении больных, т. е. во вторичной профилактике, помогают лучше понять механизмы действия статинов и, в силу их большей наглядности и убедительности, экстраполировать их на практически здоровых пациентов в целях первичной профилактики. Тем более, что с расширением и распространением инструментальных современных методов оценки атеросклеротического поражения сосудов все чаще диагностируются субклинические их поражения, демонстрирующие условность первичности или вторичности проводимой профилактики.

Современные исследования с использованием новых технологий внутрисосудистого ультразвука (ASTEROID), мониторинга толщины комплекса интима-медиа (METEOR), метода магнитно-ядерного резонанса бляшек в сонных артериях (Outcome of Rosuvaststin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance imaging Observation – ORION) показали уменьшение толщины комплекса интима-медиа, объема атером и бляшек на фоне снижения среднего уровня ХС ЛПНП в среднем до 1,6 ммоль/л [20, 27–31].

Комбинированное лечение

В целом нужно отметить интерес, который проявляется к комбинированной терапии в настоящее время. В исследовании ACCORD Lipid – фрагменте крупного исследования Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes (2010 г.) – впервые оценивалась клиническая эффективность комбинированной терапии фенофибратом и статином у пациентов с СД с высоким сердечно-сосудистым риском. Преимущества комбинации симвастатина с фибратом над монотерапией статином в отношении таких конечных точек, как коронарная смерть, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда и другие сердечно-сосудистые осложнения, были получены только в подгруппе лиц (17% от всех участников), которая на старте имела низкие уровни ХС ЛПВП и высокие – ТГ. Результаты интерпретируются пока с осторожностью [32].

Речь у некоторых авторов идет не только о комбинации статинов с фибратами, но также статинов с препаратами, влияющими на всасывание ХС в просвете тонкой кишки, комбинации статинов с никотиновой кислотой, препаратами ω3-полиненасыщенных жирных кислот, ингибиторами белка, переносящего эфиры ХС. Основные преимущества комбинированной терапии заключаются, прежде всего, в возможности воздействовать на несколько звеньев метаболизма липидов, избегать высоких доз и, следовательно, снизить частоту побочных эффектов, встречающихся при назначении высоких доз препаратов [33, 34]. Препараты, содержащие этиловые эфиры ω3-жирных кислот, могут использоваться для снижения содержания ТГ в качестве альтернативы фибратам в комбинации со статинами у больных с комбинированной гиперлипидемией в тех случаях, когда не удается контролировать заболевание монотерапией статином [35].

Таким образом, с появлением все новых классов статинов и усовершенствованием методик, наглядно оценивающих эффективность применения гиполипидемических средств, интерес к их назначению в первичной профилактике ССЗ, обусловленных атеросклерозом, стал повышаться. Трудности на этом пути могут возникнуть в связи с идентификацией «истинной» первичной профилактики. Огромное значение также должно иметь определение суммарного сердечно-сосудистого риска у практически здоровых лиц. Именно эти критерии должны служить основанием для применения статинов в первичной профилактике ССЗ.

Оценка и комментарии по применению статинов в первичной профилактике на основании метаанализов и с учетом риска сердечно-сосудистых событий

Проведенный за последние годы метаанализ 11 исследований с участием 65 229 пациентов показал отсутствие влияния статинов на общую смертность у лиц с высоким кардиваскулярным риском, несмотря на различие характеристик и уровней липидов в различных исследованиях по применению статинов. Авторы объясняют частично этот феномен краткосрочностью исследований – в среднем 3,7 лет [36]. К подобному выводу пришли J.J. Brugts, J.W. Deckers (2010 г.) на основании метаанализа 70 тыс. пациентов без ССЗ, который подтвердил эффективность статинов у пациентов с низким риском, но не нашел значительных различий у старших возрастных групп (>65 лет), женщин и пациентов с диабетом [37]. В то же время метаанализ 29 исследований с участием 80 711 участников (2011 г.) продемонстрировал эффективность статинов в первичной профилактике заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение относительного риска (ОР) было таким же, как при вторичной профилактике: общая смертность при 10-летнем кардиоваскулярном риске – менее 20% (по Фрамингемской шкале) – составляла 0,90, а при риске менее 10% – еще ниже – 0,83 [38].

Тем не менее, авторы Cochrane Heart Group (2012 г.), так же, как и другие авторы, проводящие метаанализ, на основании проведенного им обзора считают, что, несмотря на доказанную клиническую эффективность и относительную безопасность применения статинов, имеются пока лишь единичные работы об их экономической эффективности и воздействии статинов на качество жизни. И, учитывая это, а также краткосрочность исследований, необходимо соблюдать осторожность при назначении статинов лицам с низким сердечно-сосудистым риском [39].

Практическое значение статинов для первичной профилактики активно обсуждается и, очевидно, еще долго будет осмысливаться. Интерпретация результатов чрезвычайно трудна. Так, Salim Yusuf (2009 г.) считает, что требуется дальнейшее изучение этого опыта и что наилучшей оценкой действия статинов должна быть средняя взвешенная, рассматриваемая в контексте всех других испытаний. Например, случайность в сочетании с краткосрочностью исследования могли преувеличить полученную пользу в исследовании JUPITER. Возникновение новых случаев диабета в исследовании JUPITER могло быть случайным, тем более, что этот феномен не подтверждается в других исследованиях статинов. Следует ожидать эффекта от степени снижения ХС ЛПНП и продолжительности лечения; поэтому для полного выявления как пользы, которая со временем может возрастать, так и безопасности длительного применения требуются гораздо более продолжительные исследования. И заключает: исключение курения, оптимальный вес, разумная диета и регулярные физические упражнения должны оставаться основой предупреждения ССЗ у здоровых людей со средним риском [40].

Списоклитературы

1. Committee of Principal Investigators, WHO co-operative trail on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up // Lancet. 1980. Vol. 2. P. 379–385.

2. Lipid Research Clinics Programm. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention trial results. 1. Reduction in incidence of coronary heart disease // JAMA. 1984. Vol. 251. P. 351–364.

3. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 6. Прил. 2.

4. Guidelines EAS/ESC for the management of dislipidemias // Eur. Heart. J. 2011. Vol. 32. P. 17–69.

5. Dietary Guidelines for Americans. 2010.

6. ЕганянР.А., ГамбарянМ.Г., ИзмайловаО.В. идр. Определение групп здоровья и изучение алиментарно-зависимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в ходе диспансерных осмотров // Профилактическая медицина. 2012. Т. 15. № 2. С.11–18.

7. Brief M., Ferreira-Gonzalez I., You J.J. et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis // BMJ. 2009. Vol. 338. P. a3065; b92.

8. The long-term prevention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary Heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P.1349–1357.

9. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. for the AF/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels // JAMA. 1998. Vol. 279. P. 1615–1622.

10. West of Scotland Coronary Prevention Study. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) // Circulation. 1998. Vol. 97. P. 1440–1445.

11. JUPITER Study group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of lowdensitylipoprotein cholesterol and elevated high sensitivity. C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 2292–2297.

12. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and woman with elevated C-reactive protein // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 10. P. 1056.

13. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Francisco D.F. et al. Number Needed to Treat With Rosuvastatin to Prevent First Cardiovascular Events and Death Among Men and Women With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein. Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2009. Vol. 2. P. 616–623.

14. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. For the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet. 2003. Vol. 361. P.1149–1158.

15. Sever P., Dahlof B., Wedel H. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering In the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 2982–2988.

16. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. 2002. Vol 360. P. 7–22.

17. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Bollen E. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial // Lancet. 2002. Vol. 360. P. 1623–1630.

18. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. 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. Vol. 92. P.152–160.

19. Kjekshus J., Pedersen T.R., Olsson A.G. et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease // Am. Heart J. 2002. Vol. 144. P.1044–1051.

20. Schuster H., Fox J.C. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme // Exp. Opin. Pharmacother. 2004. Vol. 5(5). P. 1187–1200.

21. Biasetto J.W., Stein E.A., Brown W.V. et al. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at seleted starting doses in hypercholesterolemic patients and special population groups // Am. J. Cardiol. 2003. Vol. 91 (Suppl). P. 3–10.

22. Hunningbake D.B., Stein E.A., Bays H.E. et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profile in patients with hypertriglyceridemia // Coron. Artery Dis. 2004. Vol. 15. P. 115–123.

23. Nishiwaki M., Ikewaki K., Avaori M. et al. Risk reductions for cardiovascular disease with pravastatin treatment by dyslipidemia phenotype: A post hoc analysis of MEGA Study // J. Cardiol. 2012. Dec. 19, pii: S0914-5087 (12)00283-3.

24. Hyng C.Y., Lin C.H., Loh el-W. et al. Ting CT, Wu TJ CHADS(2) Score, Statin Therapy, and Risk of arterial Fibrillation // Am. J. Med. 2013. Vol. 126(2). P.133–140.

25. Kosoglou T., Meyer I., Musiol B. et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin //Atherocslerosis. 2000. Vol. 151. P. 135.

26. Farnier M., Averna M., Missault L. et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/ simvastatin 10/20mg compared with rosuvaststin 10-mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol 63(4). P. 547–559.

27. Nissen S., Nichols S., Sipahi L. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial // JAMA. 2006. Vol. 295 (13). P. 1556–1565.

28. Crouse III J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid IntimaMedia Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis: The METEOR Trial // JAMA. 2007. Vol. 297. P. 1344–1353.

29. Blumenthal R.S., Mishos E.D. The HALTS trials – halting atherosclerosis or halted too early // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 2178–2189.

30. Sharma K., Blaha M.J., Blumenthal R.S. Clinical and research application of carotid intima-media thickness // Am. J. Cardiol. 2009. Vol. 103. P. 1316–1320.

31. Finn A.V., Kologie F.D., Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology // Arteriosler. Thromb. Vasc. Biol. 2010. Vol. 30(2З). P. 177–181.

32. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2010. Vol.362(17). P. 1563–1574.

33. Оганов Р.Г., Чернова С.И., Горбачева В.Ю. Новая комбинация, обладающая свойствами ингибирования кишечной абсорбции холестерина и подавления синтеза эндогенного холестерина, с антивоспалительным и гепатопротекторным эффектами // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12(3). C. 64–68.

34. Еганян Р.А. Липидснижающая терапия статинами в первичной профилактике с позиции доказательной медицины и экономической целесообразности // Профилактическая медицина. 2012. Т. 15. № 6. С. 57–61.

35. GISSI – Prevenzione Simopoulos AP. w-3 fatty acids in the prevention-management of cardiovascular disease // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1997. Vol. 75. P. 234–239.

36. Ray K.K., Seshasai S.R., Ergou S. et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta - analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants // Arch. Inter. Med. 2010. Vol. 170 (12). P.1024–1031.

37. Brugts J.J., Deckers J.W. Statin prescription in men and women at cardiovascular risk: to whom and when? // Curr. Opin. Cardiol. 2010. Vol. 25(5). P. 484–489.

38. Tonelli M.S.M., Lioyd A. M.S, Clement F. et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis // CMAJ. 2011. Vol. 183 (16). P. 1189–1202.

39. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review). The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 2012.

40. Yusuf S., Lonn E., Bosch J. Lipid lowering for primary prevention // Lancet. 2009. Vol. 374(9683). P. 1152–1155.