

Гиполипидемическая эффективность отечественного генерика аторвастатина у больных с разными фенотипами гиперлипидемии

П.П. Малышев*, Т.А. Рожкова, З.Ю. Мальмакова, В.В. Кухарчук

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий. Москва, Россия

Lipid-lowering effectiveness of a Russian generic of atorvastatin in patients with various hyperlipidaemia phenotypes

P.P. Malyshev*, T.A. Rozhkova, Z.Yu. Malmakova, V.V. Kukharchuk

L.A. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Оценить гиполипидемическую эффективность генерика аторвастатина у пациентов с разными фенотипами гиперлипидемии (ГЛП) в открытом, сравнительном, краткосрочном (4-недельном) исследовании.

Материал и методы. Были сформированы 2 группы больных – с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) с нормальным уровнем триглицеридов (ТГ) натощак (n=25) и комбинированной ГЛП при уровне ТГ >1,7 ммоль/л (n=26). Лечение проводилось аторвастатином в дозе 20 мг/сут. Уровни общего холестерина (ОХС), ТГ и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови определяли стандартными ферментативными методами. Эффективность препарата оценивали по степени снижения уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и ТГ плазмы от исходного уровня.

Результаты. В обеих группах больных препарат вызывал достоверное снижение уровня ХС ЛНП сыворотки на 34–36,4%, без статистически значимых межгрупповых отличий, однако его гипотриглицеридемический эффект у пациентов с исходно более высоким уровнем ТГ был достоверно выше, чем у лиц с нормальным уровнем ТГ – 27,1% и 12,9%, соответственно (p=0,027).

Заключение. Холестерин-понижающий эффект генерика аторвастатина в дозе 20 мг/сут. у пациентов с ГЛП IIa и IIb типов был одинаковым, тогда как гипотриглицеридемическая активность препарата зависела от фенотипа ГЛП и была выше у пациентов с исходно более высоким содержанием ТГ.

Ключевые слова: аторвастатин, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия.

Aim. To assess lipid-lowering effectiveness of generic atorvastatin in patients with various hyperlipidaemia (HLP) phenotypes in an open, short-term (four weeks) study.

Material and methods. All participants were divided into two groups – with isolated hypercholesterolemia (HCH) and normal fasting triglycerides, (n=25), and with combined HLP and TG levels >1,7 mmol/l (n=26). Atorvastatin dose was 20 mg/d. Serum levels of total cholesterol (TCH), TG and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH) were measured by standard enzyme methods. Medication effectiveness was assessed by the reduction in low-density lipoprotein CH (LDL-CH) and TG levels.

Results. In both groups, the medication significantly decreased serum levels of LDL-CH by 34–36,4%, without any substantial inter-group difference. However, lipid-lowering effect in patients with lower baseline TG levels was stronger than in individuals with normal TG concentrations – 27,1% and 12,9%, respectively (p=0,027).

Conclusion. Cholesterol-lowering effect of generic atorvastatin (20 mg/d) was similar in patients with IIa and IIb HL. The effect on TG levels depended on HLP phenotype and was greater in individuals with higher baseline TG levels.

Key words: Atorvastatin, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia.

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 414-65-49, факс: 414-61-64,

e-mail: ppmal@rambler.ru

[Малышев П.П. (*контактное лицо) – старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Рожкова Т.А. – научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Мальмакова З.Ю. – аспирантка отдела проблем атеросклероза, Кухарчук В.В. – руководитель отдела проблем атеросклероза].

Введение

Нарушения метаболизма липопротеинов (ЛП) плазмы крови занимают центральное место среди факторов риска (ФР), связанных с развитием атеросклероза у человека. Дислипидемия (ДЛП), т. е. отклонение уровней ЛП низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП, соответственно) и/или триглицеридов (ТГ) плазмы, часто наблюдается у больных с разными формами атеросклероза и требует обязательной коррекции для предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания. ДЛП гетерогенна по своей природе, и считается, что большинство ее случаев вторично. Она вторична, прежде всего, к образу жизни и характеру питания современного человека – низкая физическая активность, высокая распространенность курения, избыточное потребление животных жиров и углеводов, а также к частым сопутствующим заболеваниям – ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД), гипотиреоз, прием некоторых лекарственных препаратов. У большинства пациентов с ДЛП наблюдается комбинация липидных отклонений, чаще всего в виде повышения уровня холестерина (ХС) ЛНП со снижением ХС ЛВП и/или повышением ТГ.

Многочисленные проспективные исследования показали прямую зависимость между уровнем ТГ плазмы крови и частотой ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Мета-анализ исследований с участием тысяч пациентов, наблюдавшихся > 10 лет, показал, что повышение ТГ на 1 ммоль/л сопровождается увеличением риска ИБС на 32% у мужчин и 76% у женщин, независимо от уровня ХС ЛВП [3]. Уровень ТГ плазмы > 100 мг/дл (1,13 ммоль/л) ассоциируется с увеличением сосудистого риска на ~ 50% по сравнению с лицами, у которых содержание ТГ ниже этого значения, а уровень > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) сопровождается более чем двукратным увеличением риска [4]. Таким образом, к настоящему времени накоплены убедительные доказательства, что повышенное содержание ТГ является серьезным ФР ИБС, и необходимость коррекции этого ФР в контексте уменьшения суммарного сердечно-сосудистого риска отражена в зарубежных и отечественных рекомендациях, посвященных нарушениям липидного обмена. Следует подчеркнуть, что в клинической практике повышение ТГ плазмы наиболее часто наблюдается у больных с МС и СД.

Согласно последним рекомендациям [5] снижение погранично повышенных уровней ТГ, в диапазоне 150–199 мг/дл или 1,7–2,25 ммоль/л, должно проходить без использования лекарственных препаратов, тогда как пациентам с высокими концентрациями ТГ, в диапазоне 200–499 мг/дл или 2,26–5,64 ммоль/л, показана медикаментозная терапия; препаратами выбора являются статины. Проведенные исследования показали, что эти лекарственные средства способны снижать уровень ТГ на 20–40%. В отличие от других гиполипидемических препаратов, уменьшающих

содержание ТГ в плазме крови, например, никотиновой кислоты и фибратов, статины обладают более широким спектром действия на различные липидные параметры, включая выраженное снижение ЛНП. Следует отметить, что указанные эффекты были изучены с использованием оригинальных форм статинных препаратов. В настоящее время в связи с более широким внедрением статинов-генериков оценка гиполипидемической эффективности этих препаратов, включая их влияние на содержание ЛП, богатых ТГ, представляется актуальной.

В настоящей работе сравниваются гиполипидемические эффекты отечественного генерика аторвастатина при краткосрочном (4-недельном) применении в зависимости от типа гиперлипидемии (ГЛП) – Па или Пб по классификации ВОЗ.

Материал и методы

Исследование было открытым, проспективным и краткосрочным (4-недельным), без изменения дозы препарата; проводилось оно на базе Отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва. Все анализы были выполнены в лаборатории клинической биохимии этого же учреждения. Забор крови из локтевой вены для лабораторного анализа производили в интервале между 9 и 11 часами утра, натощак. Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови определяли на автоанализаторе “Express Plus” (фирма “Chiron Diagnostics”, Великобритания) с использованием наборов реактивов и контрольных сывороток фирмы “BioSystems” (Испания). Содержание общего ХС (ОХС) и ТГ в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом автоанализаторе с использованием набора реактивов фирмы “BioSystems”. Уровень ХС ЛВП в супернатанте измеряли после преципитации других классов ЛП смесью фосфовольфрамовой кислоты и $MgCl_2$ с использованием набора реактивов фирмы “Hospitex Diagnostics” (Швейцария). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald. Результаты представлены в ммоль/л. Все перечисленные параметры оценивали перед началом и в конце курса лечения.

Применяли препарат генерик аторвастатина, который назначали однократно в дозе 20 мг/сут. в течение 4 недель. Всех пациентов инструктировали принимать препарат по одной таблетке вечером после ужина.

Критерии включения пациентов в исследование соответствовали показаниям для начала применения гиполипидемических лекарств, отраженных в национальных рекомендациях [6]:

- лица обоего пола в возрасте 18–80 лет;
- уровень ХС ЛНП >2,5 ммоль/л у больных ИБС или ее эквивалентами;
- уровень ХС ЛНП >3,5 ммоль/л у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но с несколькими ФР;
- уровень ХС ЛНП >4 ммоль/л у лиц с одним ФР.

На этапе скрининга учитывали общепринятые ФР развития ССЗ [6].

Не включали в исследование пациентов с высоким уровнем липидов сыворотки: ОХС ≥ 9 ммоль/л и/или ТГ >4,5 ммоль/л; вторичной ДЛП (за исключением диабетической);

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	n=54
Пол, муж/жен, n	18/36
Возраст, годы	61,1±9,2
Индекс массы тела, кг/м ²	28,8±4,3
Курение, n (%)	10 (18,5%)
Семейный анамнез ранних заболеваний атеросклеротического генеза	13 (25,5%)
АГ, n (%)	46 (85,2%)
СД-2, n (%)	8 (15%)
ИБС, n (%)	21 (39%)
ИМ, n (%)	11 (20%)

заболеваниями печени в активной фазе или при активности печеночных трансаминаз более чем в 2 раза от верхней границы нормы (ВГН); при повышении содержания КФК более чем в 2 раза от ВГН; перенесших острые состояния – инфекции, операции, травмы, обострения хронических заболеваний в течение 3 месяцев, предшествующих началу исследования; гиперчувствительностью к статинам в анамнезе; беременностью или в период кормления грудью; одновременным приемом некоторых препаратов (ряда антибиотиков, противогрибковых средств и т. д.), способных влиять на фармакокинетику аторвастатина.

На этапе скрининга проверяли соответствие пациентов критериям включения/исключения. Назначенные ранее некоторым больным гиполипидемические препараты были отменены. Затем в течение последующих 4 нед пациенты находились на низкохолестериновой диете и принимали только разрешенные протоколом исследования лекарственные препараты, если это было необходимо. Больных включали в исследование после получения письменного информированного согласия.

При статистической обработке результатов применяли программное обеспечение “Statistica 6”, предусматривающее возможность параметрического и непараметрического анализов. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непарный непараметрический метод анализа по Манн-Уитни. Динамику лабораторных показателей на фоне лечения оценивали с использованием парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены как среднее \pm стандартное отклонение.

Результаты

Клиническая характеристика включенных в исследование представлена в таблице 1. Среди пациентов преобладали лица женского пола; средний возраст соответствовал повышенному риску; во всей группе пациентов в среднем наблюдался избыточный вес и отмечалась высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ). Трое из 54 пациентов, первоначально включенных в исследование, не вошли в окончательный анализ в связи с несоблюдением режима приема препарата; таким образом, окончательные данные по лечению аторвастатином представлены на 51 участника.

Пациентов с нормальным и повышенным содержанием ТГ в плазме крови, т. е. с фенотипами изолированной гиперхолестеринемии (ГХС) и комбинированной гиперлипопротеинемии (КГЛП), было примерно поровну – 25 и 26, соответственно.

Больные с КГЛП отличались более высоким индексом массы тела (ИМТ), уровнями ТГ и ХС ЛП очень низкой плотности (ЛОНП), а также показателем ОХС/ХС ЛВП. Несмотря на то, что среднее содержание ХС ЛВП в сравниваемых группах было довольно высоким, этот показатель в группе пациентов с КГЛП был достоверно ниже (таблица 2).

Динамика липидов плазмы крови после приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут. в течение 4 нед у пациентов с изолированной ГХС и КГЛП представлена на рисунке 1. Прием препарата сопровождался достоверным снижением от исходных величин уровней ОХС, ТГ, ХС ЛОНП и ХС ЛНП, а также показателя ОХС/ХС ЛВП у пациентов обеих групп. Однако значимые межгрупповые отличия касались только динамики ТГ; так, у пациентов с КГЛП отмечалось более чем двукратное снижение содержания ТГ по сравнению с лицами с изолированной ГХС. Уменьшение содержания ХС ЛОНП в плазме крови было почти аналогично динамике ТГ, однако не достигало статистической значимости ($p=0,06$). Таким образом, несмотря на одинаковую ЛНП-снижающую активность, аторвастатин оказывал более выраженный гипотриглицеридемический эффект у пациентов с исходно более высоким уровнем ТГ.

Аторвастатин в дозе 20 мг/сут. в настоящем исследовании хорошо переносился пациентами. Если судить о переносимости по лабораторным показателям, был зарегистрирован лишь 1 случай (2%) бессимптомного 4-кратного превышения уровня АЛТ по сравнению с ВГН. При повторном анализе, выполненном через 2 мес. после отмены препарата, содержание фермента в крови этого пациента было в пределах нормы. Не было выявлено ни одного случая повышения уровня КФК более чем в 3 раза от ВГН.

Обсуждение

В настоящее время одним из наиболее эффективных и широко применяемых гиполипидемических препаратов является аторвастатин – синтетический статин второго поколения с обширной доказательной базой, уступающий по гиполипидемической активности только розувастатину. На российском фармацевтическом рынке среди многочисленных генериков аторвастатина можно выделить препарат отечественного производства. Ранее уже сообщали об эквивалентной клинической эффективности и схожей переносимости этого препарата и оригинального аторвастатина в дозе 10 мг/сут. в перекрестном исследовании [7].

В исследовании во всей выборке пациентов аторвастатин в дозе 20 мг/сут. после 4 нед приема достоверно снижал уровень ХС ЛНП плазмы в сред-

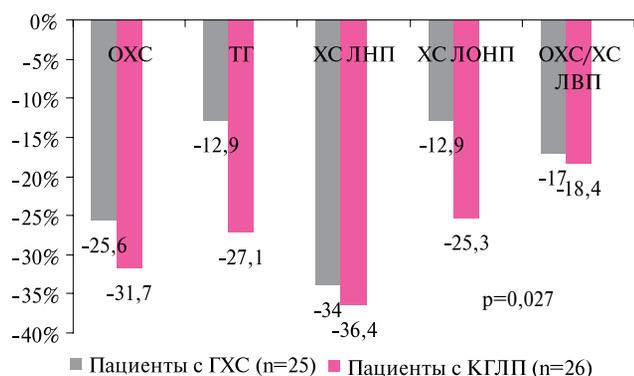


Рис. 1. Динамика липидов плазмы крови после 4-недельной терапии генериком аторвастатином в дозе 20 мг/сут. Все изменения от исходного уровня достоверны ($p < 0,03$).

нем на 35%, а ТГ – на 20%, что согласуется со многими данными о гиполипидемической активности аторвастатина, включая выраженный гипотриглицеридемический эффект. Повышенный сердечно-сосудистый риск (ССР), связанный с гипертриглицеридемией (ГТГ), может быть связан как с увеличением содержания ЛП, богатых ТГ, так и мелких плотных ЛНП. Повышение концентрации ТГ в плазме крови натощак часто ассоциируется с замедленным постпрандиальным клиренсом хиломикрон и их ремнантов. Уменьшение содержания в плазме крови ремнантных ЛП, богатых ТГ, имеет большую клиническую значимость вследствие существенного атерогенного потенциала этих частиц, и во многих случаях может быть достигнуто с помощью статинов.

Каковы потенциальные механизмы гипотриглицеридемического действия статинов? Хорошо известно, что ингибирование статины ГМГ-КоА-редуктазы повышает экспрессию ЛНП-рецепторов с усилением катаболизма ЛНП-частиц и, таким образом снижает концентрации ХС ЛНП в плазме крови. Однако статины не только ингибируют биосинтез ХС в гепатоцитах, но и подавляют сборку и секрецию ЛОНП [8], являющихся переносчиками эндогенных ТГ в организме; благодаря этому в основном объясняют эффективное снижение ТГ плазмы под влиянием этих препаратов. С другой стороны, через опосредуемый ЛНП-рецепторами путь в клетки могут быть интернализированы не только ЛНП, но и другие частицы, включая постпрандиальные ЛП, богатые ТГ. Следовательно, повышение активности этого пути метаболизма с помощью статинов также должно приводить к снижению концентрации ТГ в плазме. Следует подчеркнуть, что в условиях конкуренции за один и тот же механизм удаления из кровотока значительное снижение количества ЛНП при приеме статинов может усиливать удаление ЛОНП-частиц. Существуют и другие возможные механизмы гипотриглицеридемического эффекта статинов, включая их влияние на содержание аполипопротеина (апо) С-III [9] – белка, ингибирующего гидролиз, опосредуемый липопротеинлипазой (ЛПЛ). Считают, что сни-

Таблица 2

Клинико-биохимическая характеристика пациентов в зависимости от исходного уровня ТГ сыворотки

Показатель	ГХС (n=25)	КГЛП (n=26)	p
Возраст	62,4	58,8	нд
ИМТ, кг/м ²	26,6	30,6	<0,001
ОХС, ммоль/л	6,3	6,8	нд
ТГ, ммоль/л	1,2	2,6	<0,0001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,78	1,45	<0,007
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,5	1,2	<0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	4,0	4,2	нд
ОХС/ХС ЛВП	3,7	4,8	<0,001

жение концентрации апо С-III происходит благодаря РРА α -эффектам статинов на кластер генов *A1/CIII/AIV*, что ведет к уменьшению мРНК апо С-III и к снижению его концентрации. Это согласуется с опубликованными данными о том, что аторвастатин не влияет на содержание ЛПЛ, но повышает ее активность, что сопровождается более эффективным гидролизом ЛП, богатых ТГ натощак и после приема пищи. Работами различных авторов продемонстрировано уменьшение постпрандиальной ГЛП при лечении аторвастатином у экспериментальных животных, здоровых лиц и пациентов с КГЛП.

В сравнительных исследованиях показано, что аторвастатин в большей степени снижает уровень ТГ плазмы и ремнантных ЛП, богатых ТГ, чем ловастатин, флувастатин, правастатин и симвастатин. Возможно, это связано с наибольшим подавлением синтеза ХС аторвастатином. Препараты статинового ряда с максимальным снижением ХС ЛНП (аторвастатин и розувастатин) отличаются и наибольшим гипотриглицеридемическим эффектом. Существенное снижение содержания ХС и ТГ в составе ремнантных частиц при лечении статины может быть достигнуто даже у лиц с исходно нормальным уровнем ТГ плазмы, что было продемонстрировано в исследовании с использованием аторвастатина [10]. С другой стороны, выраженность гипотриглицеридемического эффекта статинов может зависеть как от исходного уровня ТГ в плазме, так и от дозы препарата. Хотя все статины снижают уровень ТГ, этот эффект частично можно предсказать, если учитывать степень выраженности существующей ГТГ: чем выше исходная концентрация ТГ в сыворотке крови, тем обычно больше эффект статиновой терапии [11]. Если уровень ТГ натощак составляет < 1,7 ммоль/л, уменьшение содержания ТГ при приеме статинов составит ~ 10%, тогда как при концентрации ТГ натощак > 2,3 ммоль/л можно добиться снижения на 30% [12]. В настоящем исследовании прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут. на протяжении 4 нед также оказывал достоверно больший гипотриглицеридемический эффект у пациентов с исходно более высоким уровнем ТГ (в среднем 2,6 ммоль/л), чем у лиц с нормальной концентраци-

ей – 27,1% и 12,9%, соответственно ($p=0,027$), хотя ЛНП-понижающая активность препарата не зависела от фенотипа ГЛП – 36,4% и 34% соответственно, без статистически значимых отличий. Разная степень снижения уровней ЛОНП и их подфракций в зависимости от исходного содержания ТГ под влиянием терапии статинами была продемонстрирована в другой работе [13]. Прием розувастатина в дозе 40 мг/сут. в течение 8 недель сопровождался достоверно большим снижением концентрации ремнантных частиц у пациентов с ТГ ≥ 2 ммоль/л, чем у лиц с меньшим уровнем. При сравнении влияния разных доз аторвастатина (в диапазоне 10-80 мг/сут.) на все подклассы ЛП, ассоциированные с ГТГ было показано, что наибольшее снижение уровней ЛНП, ЛПП и ЛОНП₃ в плазме крови было достигнуто у тех пациентов, которые принимали более высокие дозы препарата; самый большой эффект наблюдался у принимавших 80 мг/сут. аторвастатина [14].

Повышение концентрации ТГ в плазме также ассоциируется с появлением мелких плотных частиц ЛНП [15]. Эти частицы более атерогенны, чем крупные ЛНП, поскольку легче проникают в сосудистую стенку, прочнее связываются с протеогликанами, больше подвержены окислительной модификации и обладают повышенным сродством к скэвенджер-рецепторам. Известно, что статины оказывают неспецифический эффект на размер ЛНП, поскольку уменьшают концентрацию преобладающего подкласса ЛНП-частиц. У лиц с преобладанием мелких ЛНП средний размер

этих частиц под влиянием статиновой терапии повышается, тогда как у пациентов с преобладанием крупных частиц средний размер уменьшается. Концентрация ЛНП-частиц снижается в большей степени также у лиц с мелкими ЛНП, чем с крупными. Исследования, в которых использовали аторвастатин, показали благоприятные изменения качественных характеристик ЛНП при лечении пациентов с повышенным уровнем ТГ: от более атерогенных мелких плотных частиц к менее атерогенным, более крупным и плавучим ЛНП-частицам. Изменения размера и концентрации мелких плотных ЛНП были дозозависимыми и наблюдались после короткого курса лечения продолжительностью 8 недель [15]. Дополнительное снижение концентрации мелких плотных ЛНП наблюдалось после 1 года терапии аторвастатином по сравнению с изменениями, достигнутыми после 2 нед и 3 мес приема препарата [16]. Это свидетельствует о том, что при длительном приеме аторвастатина может наблюдаться дополнительный эффект, связанный с благоприятными качественными изменениями ЛНП, в т.ч. у пациентов с повышенным содержанием ТГ.

Заключение

Прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут. в течение 4 недель у пациентов с Па или Пв типами ГЛП сопровождался одинаковым холестерин-понижающим эффектом, тогда как гипотриглицеридемическая активность препарата зависела от фенотипа ГЛП и была выше у пациентов с ГТГ.

Литература

1. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B-12.
2. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl M): M8-14.
3. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.
4. Brown WV. Is hypertriglyceridemia a risk factor in patients with normal cholesterol levels? *ACC Cardiosource Rev J* 2006; 15: 88-91.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, III пересмотр. Приложение 3 к журналу "Кардиоваск тер профил" 2007; 6.
7. Малышев П.П., Каминная В.И., Рожкова Т.А. и др. Сравнительная гиполлипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атомакс® и Липримар у пациентов с гиперхолестеринемией. *Эффек фармакотер кардиол ангиол* 2007; 3: 2-6.
8. Ginsberg HN. Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol* 1998; 81: 32B-5.
9. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Fruchart JC, et al. HMGCoA reductase inhibitors reduce serum triglyceride levels through modulation of apolipoprotein C-III and LPL. *FEBS Lett* 1999; 452: 160-4.
10. Schaefer EJ, McNamara JR, Tayler T, et al. Effects of atorvastatin on fasting and postprandial lipoprotein subclasses in coronary heart disease patients versus control subjects. *Am J Cardiol* 2002; 90: 689-96.
11. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg per day. *Am J Cardiol* 1997; 79: 38-42.
12. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparisons of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 66B-9.
13. Caslake MJ, Stewart G, Day SP, et al. Phenotypic-dependent and -independent actions of rosuvastatin on atherogenic lipoprotein subfractions in hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2003; 171: 245-53.
14. Karalis DG, Ishisaka DY, Luo D, et al. Effects of increasing doses of atorvastatin on the atherogenic lipid subclasses commonly associated with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2007; 100: 445-9.
15. Havel RJ. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis: new perspectives. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 795-9.
16. Sakabe K, Fukuda N, Wakayama K, et al. Lipid-altering changes and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 94: 497-500.

Поступила 29/04-2009

Работа поддержана грантом РФФИ 08-04-00885а