

АТОРВАСТАТИН — 20 ЛЕТ В БОРЬБЕ ЗА ЖИЗНЬГоголашвили Н. Г.^{1,2}

Обсуждается эффективность и безопасность аторвастатина в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 134–149

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-134-149>

Ключевые слова: статины, аторвастатин, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, клинические исследования.

¹НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск; ²ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Ф. В. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск, Россия.

Гоголашвили Н. Г. — д.м.н., г.н.с., зав. кардиологическим отделением клиники; профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gng1963@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, БКС — большие кардиоваскулярные события, ВПН — верхний предел нормы, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМснСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМбнСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, МИ — мозговой инсульт, ОКС — острый коронарный синдром, ООАБ — относительный объем атеросклеротической бляшки, ОР — относительный риск, ОХС — общий холестерин, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТИМ — толщина интима-медиа, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛПНП — холестерин — липопротеины низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, IL-6 — интерлейкин-6, NT-pro BNP — N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 15.01.2018

Рецензия получена 17.01.2018

Принята к публикации 23.01.2018

ATORVASTATIN — 20 YEARS IN THE STRUGGLE FOR LIFEGogolashvili N. G.^{1,2}

The efficacy and safety of atorvastatin discussed for the decrease of cardiovascular complications development.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 134–149

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-134-149>

Key words: statins, atorvastatin, atherosclerosis, cardiovascular diseases, clinical trials.

¹SRI of Medical Problems of the North — Separate Division of FITZ KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russia; ²V.F. Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Одним из наиболее эффективных средств профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) — статины. Ярким представителем этого класса препаратов является аторвастатин. В 2017г исполнилось 20 лет с появления в клинической практике оригинального аторвастатина. В США это препарат появился под торговым наименованием LIPITOR, в России препарат стал известен как Липримар® (Пфайзер, США). Несмотря на появление в последующем других препаратов этого класса (розувастатин, питавастатин), аторвастатин остается одним из наиболее эффективных и широко используемых статинов как в Российской Федерации, так и во всем мире.

Данная статья посвящена анализу доказательной базы оригинального аторвастатина (Липримар®).

Исследования по влиянию на липидный профиль

На данный момент аторвастатин является одним из наиболее сильных препаратов этого класса в отношении влияния на уровень атерогенных липидных фракций. В одной из первых публикаций был показан выраженный эффект аторвастатина в отношении

уровня липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Аторвастатин назначался в дозах 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг в течение 6 нед. Уровень снижения ХС-ЛПНП составил, соответственно: 25%, 29%, 41%, 44,3%, 49,7% и 61% от исходного уровня [1].

В дальнейшем было проведено огромное количество исследований с аторвастатином как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими препаратами этого класса [2-5]. В рамках данных исследований аторвастатин оказывал выраженный липидмодулирующий эффект против плацебо и как правило превосходил по эффективности препараты сравнения. Так, в исследовании CHALLENGE [6] было включено 1732 пациента с гиперхолестеринемией и уровнем триглицеридов до 6,8 ммоль/л. Эффективность и безопасность аторвастатина в дозе 10 мг/сут. и 80 мг/сут. сравнивалась с эффективностью и безопасностью симвастатина в дозах 20 мг/сут. и 80 мг/сут., соответственно, длительность исследования составила 6 нед. Аторвастатин достоверно более выраженно снижал уровень ХС-ЛПНП от исходного: аторвастатин 10 мг (37,1%) против симвастатина 20 мг (35,4%) (p=0,0097), и аторвастатин 80 мг (53,4%) против симвастатина 80 мг (46,7%) (p<0,0001). Аторвастатин в обеих дози-

ровках также оказывал более выраженное влияние на уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) в сравнении с дозировками симвастатина ($p < 0,05$ во всех случаях).

Ситуация изменилась с появлением в клинической практике розувастатина. С целью изучения липидмодулирующих возможностей последнего было выполнено большое количество исследований, препаратом сравнения в рамках которых достаточно часто выступал аторвастатин [7-13]. В большинстве подобных исследований розувастатин несколько превосходил аторвастатин во влиянии на уровень ХС-ЛПНП [7-11]. Однако в ряде исследований достоверных различий при сравнении отдельных доз аторвастатина и розувастатина не отмечалось. В частности, в исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 мг/сут. сравнивалась с эффективностью аторвастатина 10, 20, 40 или 80 мг/сут., симвастатина 10, 20, 40 или 80 мг/сут. и правастатина 10, 20 или 40 мг/сут. у пациентов с гиперхолестеринемией. В этом открытом рандомизированном исследовании участвовал 2431 пациент. В группу розувастатина было рандомизировано 643 пациента, в группу аторвастатина 641 пациент. Длительность исследования составила 6 нед. Достоверными считались различия при значении $p < 0,002$. Розувастатин в дозе 10 мг/сут. оказал более выраженный эффект в отношении ХС-ЛПНП в сравнении с аторвастатином в дозе 10 мг/сут., в дозе 20 мг/сут. более выраженный эффект, чем аторвастатин в дозах 20 мг/сут. и 40 мг/сут. В то же время, отсутствовали достоверные различия в степени снижения ХС-ЛПНП на дозах розувастатина 10 мг/сут. и аторвастатина 20 мг/сут., а эффект максимальных доз препаратов (40 мг/сут. розувастатина и 80 мг/сут. аторвастатина) оказался сопоставим: 55% и 51% от исходного уровня, соответственно, ($p < 0,006$). Оба препарата с одинаковой эффективностью снижали уровень ТГ. Розувастатин в дозе 40 мг снизил уровень ТГ на 26,1% от исходного, аторвастатин в дозах 40 мг и 80 мг на 26,8% и 28,2%, соответственно [12, 13].

В исследование van Nimbergen T, et al. [14] было включено 135 пациентов, розувастатин назначался в дозе 40 мг/сут., аторвастатин в дозе 80 мг/сут., длительность исследования составила 6 нед. В данном исследовании розувастатин и аторвастатин показали одинаковую эффективность в снижении уровня ХС-ЛПНП: 55% и 53% от исходного ($p = 0,333$). Уровень ОХС снизился на 40% от исходного в обеих группах, уровень ТГ на 36% и 33%, соответственно ($p = 0,738$).

Не было выявлено преимуществ розувастатина 40 мг перед аторвастатином 80 мг и в раннем мета-анализе Law MR, et al. [15]. Согласно результатам этого мета-анализа розувастатин 40 мг снижал уровень ХС-ЛПНП на 53%, аторвастатин 80 мг на 55%

от исходного уровня. Однако с накоплением данных сравнительных исследований, в более поздних мета-анализах некоторое преимущество розувастатина перед аторвастатином в снижении уровня ХС-ЛПНП было показано [16-18]. В то же время, сильных различий в эффекте этих препаратов в отношении ХС-ЛПНП, как правило, не наблюдается. Так, в мета-анализе Weng TC, et al. было показано, что только розувастатин и аторвастатин в суточных дозах 10 мг/20 мг и выше могут снизить уровень ХС-ЛПНП на 40% и более. Также было показано статистически значимое, но довольно небольшое преимущество розувастатина (различия между отдельными статинами во влиянии на уровень ХС-ЛПНП составляли менее 7%) [16]. Таким образом, аторвастатин является одним из наиболее сильных статинов современности.

По данным Кокрановского обзора [19], аторвастатин в дозах 10-80 мг снижает уровень ХС-ЛПНП на 31,7-51,7%, что соответствует современным требованиям к гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [20-21].

Влияние на маркеры воспаления

На данный момент имеется огромное количество исследований, в которых изучалось влияние аторвастатина на отдельные маркеры воспаления. Во многих сравнительных исследованиях аторвастатина с розувастатином оценивалось влияние этих препаратов как на параметры липидного спектра, так и на маркеры воспаления, в частности, на уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). В исследовании COMETS (A Comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome) изучалось влияние розувастатина в дозах 10-20 мг и аторвастатина в дозах 10-20 мг на уровень вч-СРБ у больных с метаболическим синдромом. В исследовании был включен 401 пациент (165 — розувастатин, 157 — аторвастатин, 79 — плацебо) с уровнем ХС-ЛПНП $\geq 3,36$ ммоль/л и риском сердечно-сосудистых событий $> 10\%$ в течение 10 лет. Длительность исследования составила 12 нед. Статистически значимого различия между группами в степени влияния на концентрацию вч-СРБ, которая на терапии любым из двух статинов снижалась на 28-29%, выявлено не было [22]. В исследовании ANDROMEDA [23] изучалось влияние розувастатина в дозах 10 мг-20 мг и аторвастатина в дозах 10-20 мг на уровень вч-СРБ у больных с СД 2 типа. В это исследование длительностью 16 нед. было включено 509 больных. В группе розувастатина отмечалось более выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП в сравнении с аторвастатином: 57% и 46%, соответственно ($p < 0,001$). В то же время, уровень вч-СРБ достоверно не различался между группами. Снижение уровня вч-СРБ составило 40% и 34%, соответственно, ($p = 0,139$). Анало-

гичные результаты были показаны в ряде других исследований [24-26]. Таким образом, в большинстве сравнительных исследований во влиянии на вч-СРБ аторвастатин не уступал розувастатину, несмотря на более выраженный гиполипидемический эффект последнего.

В исследовании CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) был показан дозозависимый эффект аторвастатина в отношении вч-СРБ [27]. В исследование было включено 339 пациентов; к дозе 10 мг/сут. было рандомизировано 170 пациентов, к дозе 80 мг/сут. — 169 пациентов. Через 5 нед. терапии снижение уровня вч-СРБ составило 35,9% от исходного уровня в группе аторвастатина 10 мг/сут. и 52,7% в группе 80 мг/сут. ($p < 0,001$). Данные различия сохранялись и через 26 нед. терапии: 34,8% и 51,3%, соответственно, ($p < 0,001$). В исследовании Liu Z, et al. [28] также был показан дозозависимый эффект аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ). Уровень вч-СРБ в группе пациентов, получавших дозу аторвастатина 40 мг/сут., через 3 мес. терапии был достоверно ниже, в сравнении с группой, получавшей аторвастатин в дозе 20 мг/сут. (исходный уровень вч-СРБ между группами значимо не различался). Еще более выраженный эффект был показан в подгруппе пациентов с СД 2 типа [29]. В исследовании Qu Y, et al. [30], было показано влияние больших доз аторвастатина не только на уровень вч-СРБ, но и на уровень другого маркера воспаления — интерлейкина-6 (IL-6). Назначение 80 мг аторвастатина перед некардиальным оперативным вмешательством пациентам со стабильными формами ИБС, с последующим приемом препарата в послеоперационном периоде, привело к снижению уровня вч-СРБ на 30,4% от исходного уровня в группе аторвастатина и только на 17,4% в группе контроля; уровень IL-6 также снижался достоверно в группе аторвастатина: 30,9% и 19,7% от исходного уровня ($p < 0,001$ в обоих случаях). В исследовании Gavazzoni M, et al., результаты которого вышли в свет в 2017г, был показан дозозависимый эффект аторвастатина как на уровень вч-СРБ, так и на уровень IL-6 [31]. В исследование было включено 52 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспСТ) рандомизированных к приему аторвастатина 80 мг/сут. и 20 мг/сут. Исходно группы значимо не различались по уровню изучаемых показателей. Через 1 мес. в группе аторвастатина 80 мг/сут. значимо ниже отмечался, как уровень вч-СРБ (0,04 мг/дл против 0,36 мг/дл, $p = 0,001$), так и уровень IL-6 ($1,12 \pm 0,93$ пг/мл против 3,13 пг/мл, $p = 0,03$).

Влияние на состояние сосудистой стенки

В двух мета-анализах был показан вазопротективный эффект статинов, заключающийся в снижении

скорости пульсовой волны (СПВ) [32, 33]. В частности, по данным опубликованного в 2017 году мета-анализа Upala S, et al. на фоне терапии статинами отмечалось достоверное снижение СПВ в аорте (стандартизованная разница средних 2,31 м/с, 95% ДИ 1,15-3,47) [33].

С аторвастатином был выполнен целый ряд исследований, посвященных данной проблеме. В исследовании Ong JS, et al. назначение аторвастатина 80 мг/сут. пациентам с ожирением в течение 12 нед. привело к снижению СПВ в аорте с 1099 см/сек до 932 см/сек, $p < 0,05$ [34]. Wang J, et al. оценили влияние терапии аторвастатином в течение 6 мес. на СПВ у пациентов с СД 2 типа и гиперхолестеринемией [35]. На фоне приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут. отмечалось достоверное снижение СПВ на 10,63% от исходного уровня ($p < 0,001$). В двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование Kanaki AI, et al. было включено 50 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и гиперхолестеринемией. Пациенты рандомизировались к приему аторвастатина 10 мг/сут. или плацебо. Длительность исследования составила 26 нед. На момент окончания исследования, в группе аторвастатина отмечалось достоверное снижение СПВ в аорте (9,0 м/с против 10,9 м/с; $p < 0,001$) и индекса аугментации (24,9% против 28,8%; $p < 0,001$) [36]. В ранее упомянутом исследовании Gavazzoni M, et al. был показан дозозависимый эффект аторвастатина на состояние функции эндотелия, оцениваемой на основании индекса реактивной гиперемии [31]. Исходно значение этого показателя в группе аторвастатина 80 мг/сут. составило 1,56, в группе аторвастатина 20 мг/сут. — 1,54, $p = 0,9$. Через 1 мес. терапии в группе высокой дозы отмечалось увеличение значения индекса реактивной гиперемии до 1,96, в группе средней дозы аторвастатина до 1,72 ($p = 0,002$). Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований [37-39].

Исследования по оценке прогрессии атеросклероза в сосудистом русле

На данный момент очевидна возможность статинов замедлять прогрессирование и вызывать регресс атеросклероза. Наиболее высокую эффективность при этом показывают режимы высокой интенсивности использования этих препаратов. По данным мета-анализа Tang X, et al. [40], именно высокие дозы статинов вызывали статистически значимый регресс атеромы (стандартизованная разница средних: -0,27; 95% ДИ: -0,43 до -0,12; $p = 0,0006$) через 6 мес. терапии. Данный эффект отмечался и через 12 мес. терапии (стандартизованная разница средних: -0,14; 95% ДИ: -0,25 до -0,03; $p = 0,01$). Через 6 мес. интенсивного режима терапии регресс атеромы наблюдался как у пациентов достигших целевого уровня ХС-ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л; стандартизованная разница средних:

ЛИПРИМАР®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

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



СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов²⁻⁷

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®. **Международное непатентованное название:** аторвастатин. **Регистрационный номер:** П N014014/01. **Фармакологические свойства:** аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** **Гиперхолестеринемия:** – в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, апо-В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны. – для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. **Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:** – профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; – вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. **Максимальная суточная доза – 80 мг.** **Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия:** рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; **гомозиготная семейная гиперхолестеринемия:** рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. **Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия:** начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. **Применения у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии:** рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. **Побочные действия:** Липримар обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гипергликемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.**

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schwartz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amarenco P. et al. N Eng J Med 2006; 223: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01-190216.



Пфайзер. Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10.
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.com



Сила. Доказательство. Уверенность.

PE-18-005-0143 10.03.2017

-0,16; 95% ДИ: -0,29 до -0,03; $p=0,02$), так и у пациентов, не достигших последнего: (стандартизованная разница средних: -0,21; 95% ДИ: -0,32 до -0,09; $p=0,0007$).

Аторвастатин доказал возможность замедления прогрессирования и регресса атеросклероза в целом ряде крупных исследований. В исследовании ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial a Gear Artery Coronary Event) 70 больных с ОКС, которым было произведено стентирование коронарных артерий, рандомизировались в группу аторвастатина (20 мг/сут.) или плацебо. Исходно и через 6 мес. было проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) коронарных артерий. У пациентов, принимавших аторвастатин, уровень ХС-ЛПНП понизился на 41,7%, в контрольной группе — на 7% ($p<0,0001$). Объем атеромы в группе больных, получавших аторвастатин, уменьшился на $13,1\pm 12,8\%$, в то время как в контрольной группе отмечалось увеличение на $8,7\pm 14,9\%$ ($p<0,0001$) [41].

Интересные данные о дозозависимом влиянии аторвастатина на толщину фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки были получены в исследовании EASY-FIT (Effect of AtorvaStatin therapy on Fibrous cap Thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography).

В исследование было включено 70 пациентов с нестабильной стенокардией. Пациенты были рандомизированы к терапии аторвастатином в дозе 20 мг/сут. и в дозе 5 мг/сут. Состояние фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки оценивалось методом оптической когерентной томографии, которая выполнялась всем пациентам исходно и через 12 мес. терапии [42]. Увеличение толщины фиброзной покрышки достоверно чаще наблюдалось в группе аторвастатина 20 мг/сут., в сравнении с группой аторвастатина 5 мг/сут.: 69% и 17%, соответственно; $p<0,001$). Увеличение толщины фиброзной покрышки коррелировало со снижением уровней ХС-ЛПНП ($R=-0,450$; $p<0,001$), вч-СРБ ($R=-0,276$; $p=0,033$) и матриксной металлопротеиназы-9 ($R=-0,502$; $p<0,001$).

В ходе целого ряда исследований, влияние аторвастатина на атеросклероз оценивалось в сравнении с другими представителями этого класса.

В рандомизированное двойное слепое исследование ASAP было включено 325 пациентов с семейной гиперхолестеринемией [43]. Пациенты были рандомизированы в группу аторвастатина 80 мг/сут. (160 пациентов) и в группу симвастатина 40 мг/сут. (165 пациентов). Длительность исследования составила 2 года. Оценивалась динамика показателя толщины интимы-медиа (ТИМ) сонных артерий с помощью ультразвукового исследования.

Исходно группы не различались по величине оцениваемого показателя. Через 2 года терапии в группе аторвастатина отмечалось значимое уменьшение значения ТИМ: (-0,031 мм, 95% ДИ -0,007 до -0,055; $p=0,0017$), а в группе симвастатина достоверное увеличение этого показателя: (0,036 мм, 95% ДИ 0,014 до 0,058; $p=0,0005$). Различия между группами также были достоверны ($p=0,0001$).

В исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) оценивалось прогрессирование атеросклероза в течение 18 мес. на фоне приема двух различных статинов: аторвастатина 80 мг/сут. и правастатина 40 мг/сут. В исследование были включены 654 пациента, с ангиографическими стенозами коронарных артерий 20% и более, уровнем ХС-ЛПНП 3,2-5,4 ммоль/л. В окончательный анализ было включено 502 пациента (249 в группе правастатина и 253 в группе аторвастатина). За время наблюдения уровень ХС-ЛПНП снизился до 2,8 ммоль/л (-25,2%) в группе правастатина и до 2,0 ммоль/л (-46,3%) в группе аторвастатина ($p<0,0001$). Было выявлено снижение уровня вч-СРБ на 5,2% в группе правастатина и на 36,4% в группе аторвастатина ($p<0,0001$). В группе аторвастатина прогрессирование атеросклероза не наблюдалось. Первичная конечная точка — относительный объем атеросклеротической бляшки (ОААБ) в группе аторвастатина несколько уменьшился — на 0,4% ($p=0,98$). В группе правастатина отмечалось прогрессирование атеросклероза: значение ОААБ увеличилось на 2,7% ($p=0,001$) [44, 45]. Таким образом, в исследовании REVERSAL аторвастатин в дозе 80 мг/сут. замедлил прогрессирование атеросклеротических изменений коронарных артерий.

Наибольший интерес для сравнения влияния отдельных статинов на течение атеросклероза представляют результаты исследования SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin), в рамках последнего сравнивались возможности аторвастатина и розувастатина.

Исследование SATURN — проспективное, рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое исследование, выполненное с целью изучения сравнительного влияния розувастатина в дозе 40 мг/сут. и аторвастатина в дозе 80 мг/сут. на течение коронарного атеросклероза по данным ВСУЗИ. В исследование включались пациенты в возрасте 18-75 лет, имевшие стеноз от 20% до 50% хотя бы одной коронарной артерии. Длительность исследования составила 104 нед. Исходно и по окончании исследования выполнялось ВСУЗИ коронарных артерий. В качестве первичной конечной точки анализировался ОААБ. В исследование было включено 1385 пациентов: 694 в группу розувастатина и 691 в группу аторвастатина. Закончили исследование 1039 пациентов: 520 в группе розувастатина и 519 в группе аторвастатина.

На момент окончания исследования в группе розувастатина отмечался более низкий уровень ХС-ЛПНП, чем в группе аторвастатина: 1,62 ммоль/л и 1,82 ммоль/л ($p < 0,001$), и более высокий уровень ХС ЛПВП: 1,30 ммоль/л и 1,26 ммоль/л, соответственно ($p = 0,01$). Но несмотря на более выраженный гиполипидемический эффект розувастатина, достоверных различий между группами в отношении первичной конечной точки выявлено не было. В группе розувастатина ООАБ уменьшился на 1,22% (95% ДИ: -1,52 до -0,90), в группе аторвастатина на 0,99% (95% ДИ: -1,19 до -0,63). Регресс атеросклероза наблюдался одинаково часто: у 63,2% пациентов, получавших аторвастатин, и у 68,5% пациентов, получавших розувастатин ($p = 0,07$). Частота побочных эффектов между группами также достоверно не различалась [46].

В ходе исследования Yokohama-ACS (The Yokohama Assessment of Fluvastatin, Pravastatin, Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) методом ВСУЗИ коронарных артерий оценивалось влияние аторвастатина 20 мг/сут., питевастатина 4 мг/сут., правастатина 10 мг/сут. и флувастатина 30 мг/сут. на объем атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В исследование было включено 102 пациента, длительность исследования составила 10 мес. Значимое уменьшение объема атеросклеротической бляшки отмечалось в группах аторвастатина и питевастатина. При этом, эффект аторвастатина был более выраженным (среднее процентное изменение объема составило -11,18%, $p < 0,05$ в сравнении с исходным, в группе питевастатина только -8,19%) [47].

Исследования по влиянию на клинические исходы (“твердые” конечные точки)

Влияние аторвастатина на клинические исходы изучалось в многочисленных крупных многоцентровых исследованиях, в самых разных группах пациентов. На данный момент, аторвастатин несомненно обладает наиболее обширной доказательной базой [48, 49].

Первичная профилактика

С аторвастатином было выполнено два крупных исследования по первичной профилактике.

В исследование ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) — липид-снижающую ветвь исследования ASCOT было включено 10305 пациентов с артериальной гипертензией и уровнем ОХС $\leq 6,5$ ммоль/л. В группу аторвастатина (10 мг/сут.) было рандомизировано 5168 пациентов, в группу плацебо 5137 пациентов [50]. Первичная конечная точка — нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и смерть от ИБС наблюдалась у 1,9% пациентов в группе аторвастатина и у 3,0% пациентов в группе плацебо, снижение риска в группе аторвастатина

составило 36% ($p = 0,0005$). Кроме того, в группе аторвастатина отмечалось снижение частоты мозгового инсульта (МИ) на 27%, потребности в операциях реваскуляризации на 21%, общей смертности на 13%. Липид-снижающая ветвь ASCOT была прекращена досрочно ввиду выраженного, статистически значимого снижения частоты первичной конечной точки и инсульта в группе аторвастатина [51, 52].

В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) аторвастатин в дозе 10 мг/сут. назначался пациентам с СД 2 типа. В группу аторвастатина было рандомизировано 1428, в группу плацебо 1410 пациентов. Уровень ХС-ЛПНП составлял 4,14 ммоль/л и менее. Первичная конечная точка — наступление одного из событий: смерть от ИБС, нефатальный ИМ, успешная реанимация, госпитализация с нестабильной стенокардией, реваскуляризация, МИ. Вышеперечисленные события достоверно реже наблюдались в группе аторвастатина (5,8%), по сравнению с группой плацебо (9,0%) ($p = 0,001$). Также в группе аторвастатина отмечалось достоверное снижение частоты МИ на 48% и острых коронарных событий на 36%. Эффект аторвастатина не зависел от исходного уровня ХС-ЛПНП: достоверное снижение частоты первичной конечной точки наблюдалось как в группе пациентов с уровнем ХС-ЛПНП 3,06 ммоль/л и выше, так и в группе с уровнем ХС-ЛПНП менее 3,06 ммоль/л [53].

Вторичная профилактика

В исследованиях по вторичной профилактике аторвастатин изучался в самых разных популяциях пациентов и в очень широком диапазоне доз.

В исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) было включено 3086 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В группу аторвастатина 80 мг/сут. было рандомизировано 1538 пациентов, в группу плацебо 1548 пациентов. Первичная конечная точка (смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с последующей успешной реанимацией, повторная ишемия миокарда, требовавшая экстренной повторной госпитализации) в группе аторвастатина отмечалась у 14,8% пациентов, в группе плацебо у 17,4% пациентов ($p = 0,048$). В сравнении с плацебо аторвастатин снизил риск повторных эпизодов ишемии (6,2% и 8,4%; $p = 0,02$), а также на 51% риск развития любого МИ (0,78% и 1,55%, соответственно; $p = 0,04$) [54, 55].

В исследование PROVE IT—TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) было включено 4162 пациентов с ОКС, рандомизированных к приему аторвастатина 80 мг/сут. или правастатина 40 мг/сут. Первичная конечная точка (смерть, ИМ, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, реваскуляризация, инсульт) за 2 года наблю-

дения достоверно реже отмечалась в группе аторвастатина (22,4%) в сравнении с группой правастатина (26,3%) ($p=0,005$), снижение риска составило 16% [56]. Исследования MIRACL и PROVE IT-TIMI 22 сыграли крайне важную роль в формировании стратегии гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС. Использование высоких доз статинов, и в первую очередь аторвастатина, у этой категории пациентов рекомендуется именно на основании результатов данных исследований [20, 21]. В отдельных исследованиях оценивалось влияние больших доз аторвастатина на течение ОКС. Так, в исследовании Shehata M, et al. было включено 100 пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) ранее не получавших статины. Пациенты были рандомизированы к приему аторвастатина в дозе 20 мг/сут. или 80 мг/сут. Более интенсивный режим назначения аторвастатина обусловил значимое снижение уровня N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP). Исходно группы не различались по уровню данного показателя. Однако, уровень NT-pro BNP был достоверно ниже в группе аторвастатина 80 мг/сут. как после выполнения ЧКВ: 118 пг/мл и 235 пг/мл, $p=0,013$, так и через 3 мес. терапии: 44 пг/мл и 71 пг/мл, $p=0,0003$. Кроме того, в группе высокой дозы аторвастатина через 3 мес. отмечалось значительное увеличение фракции выброса левого желудочка с 53% до 63% ($p=0,02$), а также наблюдались достоверные различия в значении этого показателя в сравнении с менее интенсивным режимом терапии [57].

Эффективность аторвастатина изучалась и у больных с хроническими формами ИБС. Дизайн большинства таких исследований основывался на сравнении “агрессивной” терапии аторвастатином, подразумевавшей титрацию доз препарата до достижения целевых уровней ХС-ЛПНП [58-60], либо назначение его сразу в высоких дозах [61, 62], в сравнении со стандартной терапией.

В исследовании TNT (Treating to New Target) оценивалась эффективность и безопасность интенсивного режима (аторвастатин 80 мг/сут.) и стандартного режима терапии (аторвастатин 10 мг/сут.). В исследование был включён 10001 пациент со стабильной ИБС и уровнем ХС-ЛПНП менее 3,4 ммоль/л. В группу стандартной терапии было рандомизировано 5006 пациентов, в группу интенсивной терапии 4995 пациентов. Медиана наблюдения составила 4,9 года. На момент окончания исследования уровень ХС-ЛПНП в группе стандартной терапии составил 2,6 ммоль/л, в группе интенсивной терапии 2,0 ммоль/л. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с последующей реанимацией, фатальный и нефатальный МИ) наблюдалась у 10,9% больных, принимавших 10 мг аторвастатина и у 8,7% больных,

принимавших дозу 80 мг/сут. ($p<0,001$). Снижение риска составило 22% [61, 62]. В остальных исследованиях “агрессивная” терапия аторвастатином была также более эффективной в сравнении со стандартной терапией в отношении клинических исходов [58-60].

Процедуры реваскуляризации

В настоящее время основным методом реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца являются чрескожные коронарные вмешательства. Целесообразность использования статинов в данной клинической ситуации совершенно очевидна. Большое количество исследований с аторвастатином у пациентов с ЧКВ делает выбор последнего весьма мотивированным [63].

Исследование ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) [64] стало одним из первых исследований, в которых оценивалась эффективность статинов, а именно аторвастатина, на риск развития периоперационного ИМ — перипроцедурного прогностически неблагоприятного осложнения [65]. В исследование было включено 153 пациента со стабильной ИБС, не принимавших статины, и с планируемым ЧКВ. За 7 дней до ЧКВ пациенты рандомизировались к приему аторвастатина в дозе 40 мг/сут. или плацебо. После ЧКВ все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. Исходно, а также через 8 и 24 часа после ЧКВ определялись уровни КФК-МВ, TnI, миоглобина. Первичной конечной точкой была частота развития перипроцедурного ИМ, диагностируемого в случае повышения значений КФК-МВ выше 2 верхних пределов нормы (ВПН). К вторичным конечным точкам относили любое повышение выше нормальных значений КФК-МВ, TnI, миоглобина, а также оценивалась частота больших кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации) в течение 1 мес. наблюдения. В группе аторвастатина частота ИМ составила 5%, в группе плацебо — 18% ($p=0,025$). В группе аторвастатина достоверно реже отмечалось повышение всех маркеров некроза миокарда выше нормальных значений: 12% и 35% для КФК-МВ ($p=0,001$), 20% и 48% для TnI ($p=0,0004$), 22% и 51% для миоглобина ($p=0,0005$). Частота больших кардиоваскулярных событий в течение 1 мес. наблюдения также была достоверно ниже в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо: 5% и 18%, соответственно, ($p=0,025$) [64].

В исследовании Naples (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events) II было включено 668 пациентов со стабильной стенокардией и планируемым ЧКВ [66]. Рандомизация в группу аторвастатина в дозе 80 мг/сут. или в группу контроля, получавшую ранее назначенную терапию проводилась за 24 часа до ЧКВ. После вмешательства все больные получали аторвастатин в дозе 20 мг/сут. Определение уровней

КФК-МВ, Tn I проводилось исходно, через 8 и 24 часа после вмешательства. Первичной конечной точкой была частота перипроцедурного ИМ, диагностируемого при изолированном повышении уровня КФК-МВ выше 3 ВПН или в сочетании с ангинозным синдромом, изменениями сегмента ST, зубца T. Вторичными конечными точками были выбраны: частота повышения уровней Tn I более 3 ВПН и частота нежелательных событий (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации). Как и в исследовании ARMYDA, назначение аторвастатина привело к достоверному снижению частоты перипроцедурного ИМ в сравнении с контролем: 9,5% и 15,8%, соответственно, (ОР 0,56; 95% ДИ: 0,35-0,89; $p=0,014$). Частота повышения уровней TnI выше 3 ВПН составила 26,6% в группе аторвастатина и 39,1% в группе контроля (ОР 0,56; 95% ДИ 0,40-0,78; $p=0,001$). Комбинированная конечная точка (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации) была зарегистрирована у 10% пациентов в группе аторвастатина и 15,7% пациентов группы контроля (ОР 0,63; 95% ДИ 0,39-0,95; $p=0,029$).

С аторвастатином были выполнены также исследования у больных с ОКС, которым ЧКВ выполнялось в ранние сроки от развития заболевания.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty — Acute Coronary Syndromes) был включен 171 пациент с ОКС без подъема сегмента ST [67]. Пациенты рандомизировались к приему аторвастатина в дозе 80 мг за 12 часов до ЧКВ и 40 мг за 2 часа перед ЧКВ ($n=86$) или плацебо ($n=85$). После выполнения ЧКВ все пациенты принимали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. До процедуры ЧКВ, а также через 8 и 24 часа после вмешательства определялись уровни КФК-МВ, TnI, миоглобина. Первичной конечной точкой была определена сумма событий: смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации в течение 30 дней от проведения вмешательства. За 30 дней наблюдения первичная конечная точка отмечалась у 5% пациентов в группе аторвастатина и 17% пациентов в группе плацебо ($p=0,01$). Из отдельных компонентов первичной конечной точки значительно реже в группе аторвастатина регистрировался ИМ: 5% и 15% ($p=0,04$). Кроме того, в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо более редко наблюдалось повышение уровней КФК-МВ (7% и 27%; $p=0,001$) и TnI (41% и 58%; $p=0,039$), соответственно. Снижение риска неблагоприятных событий в группе аторвастатина по данным мультивариабельного анализа составило 88% (ОР 0,12; 95% ДИ 0,05-0,50; $p=0,004$).

Возможности аторвастатина у пациентов с ЧКВ не ограничиваются снижением риска развития перипроцедурного ИМ. В исследовании REMEDY-EPSC

был продемонстрирован дозозависимый эффект аторвастатина в отношении торможения процессов образования неоинтимы, а, следовательно, профилактики рестеноза стента. В данное исследование было включено 100 пациентов с СД 2 типа и имплантированными стентами, выделяющими лекарства (СВЛ).

Пациенты были рандомизированы к режиму высокой интенсивности (аторвастатин 80 мг/сут.) и режиму средней интенсивности (аторвастатин 20 мг/сут.). Площадь и объем неоинтимы оценивались методом оптической когерентной томографии через 3 мес. терапии. В группе аторвастатина 80 мг/сут. отмечалась как меньшая площадь (0,68 против 1,22 мм²; $p=0,001$), так и меньший объем (13,10 против 20,19 мм³; $p=0,042$) неоинтимы [68].

В исследовании Liu W, et al. назначение высокой дозы аторвастатина (40 мг) пациентам с ИМспST перед ЧКВ значимо снижало частоту феномена no-reflow [69].

В отдельных исследованиях сравнивалась эффективность аторвастатина с другими статинами.

Наиболее интересным из таких исследований является исследование ROMA II (Comparison of high reloading ROsuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis), в ходе которого оценивалось влияние больших предпроцедурных доз аторвастатина и розувастатина на риск развития перипроцедурного ИМ и больших кардиоваскулярных событий (БКС). В исследование было включено 350 пациентов с планируемым ЧКВ, рандомизированных к приему за 24 часа до процедуры розувастатина 40 мг и аторвастатина 80 мг. При выписке пациентам соответствующих групп рекомендовали принимать розувастатин 20 мг/сут. и аторвастатин 40 мг/сут. Кроме того, была сформирована контрольная группа (100 пациентов) регулярно принимавших статины, но не получавших нагрузочную дозу до ЧКВ [70]. Частота перипроцедурного ИМ (повышение КФК — МВ более 3 ВПН) была достоверно выше в контрольной группе в сравнении с группами розувастатина и аторвастатина как через 12 часов: 25,0% против 7,1% ($p=0,003$), против 6,1% ($p=0,0001$), соответственно, так и через 24 часа: 29,2% против 8,9% ($p=0,001$), против 8,3% ($p=0,0001$), соответственно. Значимых различий между группами аторвастатина и розувастатина выявлено не было. За 12 мес. наблюдения частота БКС (кардиальная смерть, перипроцедурный ИМ, спонтанный ИМ, реваскуляризация, МИ, повторная госпитализация) была значительно выше в контрольной группе в сравнении с группами розувастатина и аторвастатина: 41,0% против 11,4%, против 12,0%, соответственно ($p=0,001$). Достоверных различий между аторвастатином и розувастатином не отмечалось. Таким образом, в этом исследовании аторвастатин не уступал розувастатину в эффек-

тивности предупреждения перипроцедурного ИМ и БКС.

В исследование Im E, et al. было включено 2000 пациентов с выполненным ЧКВ и имплантированными СВЛ. Пациенты поровну были рандомизированы в группу аторвастатина 40 мг/сут. и правастатина 20 мг/сут. Частота первичной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, реваскуляризация, тромбоз стента, МИ, реваскуляризация на периферических артериях, госпитализация по поводу кардиальных событий) оценивалась через 1 год наблюдения [71]. В группе аторвастатина первичная конечная точка была зарегистрирована у 2,5%, в группе правастатина у 4,1% пациентов (ОР 0,58; 95% ДИ, 0,36-0,92; $p=0,018$).

В 2017 году были опубликованы результаты мета-анализа Lu C, et al. в ходе которого оценивались возможности аторвастатина у больных с ЧКВ [72]. В данный мета-анализ было включено 12 исследований, 2801 пациент. Назначение высокой дозы аторвастатина перед ЧКВ в сравнении с контролем приводило к значимому снижению риска развития перипроцедурного ИМ на 38% (ОР 0,62, 95% ДИ 0,49-0,78), риска кардиоваскулярных событий на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,50-0,84). Также был проанализирован эффект нагрузочной дозы аторвастатина в зависимости от предшествующего приема статинов. Аторвастатин значимо снижал риск перипроцедурного ИМ как у пациентов, исходно получавших статины: на 45% (ОР 0,55, 95% ДИ 0,34-0,88), так и у пациентов, не получавших статины до ЧКВ: на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ 0,50-0,83).

Необходимо отметить, что благоприятные эффекты аторвастатина, назначаемого перед операциями реваскуляризации продемонстрированы не только у пациентов с ЧКВ.

В исследовании ARMYDA-3 изучалась эффективность аторвастатина у больных с перенесенным коронарным шунтированием в профилактике возникновения фибрилляции предсердий [73], развитие которой ассоциирует с увеличением риска неблагоприятных исходов [74, 75]. Назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут. за 7 дней до операции КШ в сравнении с плацебо достоверно снижало частоту послеоперационной фибрилляции предсердий (35% против 57%; $p=0,003$). Результаты ARMYDA-3 инициировали целый ряд исследований, целью которых было изучения влияния статинов на риск послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП). В 2015г были опубликованы данные Кокрановского обзора, согласно которому статины снижали риск ПОФП на 46%: ОР 0,54, 95% ДИ 0,43-0,67; $p<0,01$ [76]. В ряде мета-анализов оценивалось не только влияние статинов на риск ПОФП, но и анализировались возможности отдельных статинов. Так, в мета-анализе Elgendy IY, et al.

(12 исследований, 2980 пациентов) статины, в целом, снизили риск развития ПОФП на 58%: ОР 0,42, 95% ДИ 0,27-0,66; $p<0,0001$. В мета-анализ были включены исследования с аторвастатином и розувастатином, что позволило оценить возможности каждого из них в отдельности. Риск ПОФП достоверно снижал только аторвастатин: на 65% (ОР 0,35, 95% ДИ 0,25-0,59, $p<0,0001$). Значимого снижения риска ПОФП при назначении розувастатина не наблюдалось (ОР 0,69, 95% ДИ 0,28-1,71, $p=0,42$) [77]. Аналогичные результаты были получены в опубликованном в 2017г мета-анализе Yuan X, et al. (20 исследований с аторвастатином, симвастатином, розувастатином, 4338 пациентов). Назначение статинов в предоперационном периоде привело к снижению риска возникновения ПОФП на 50% (ОР 0,50, 95% ДИ 0,34-0,73, $p=0,0004$). Однако достоверное снижение риска ПОФП на 55% отмечалось только при назначении аторвастатина (ОР 0,45, 95% ДИ 0,29-0,70, $p=0,0003$). Значимого снижения риска ПОФП не наблюдалось при использовании в предоперационном периоде симвастатина (ОР 0,31, 95% ДИ 0,03-3,09, $p=0,32$) и розувастатина (ОР 0,77, 95% ДИ 0,24-2,43, $p=0,65$) [78].

Благоприятные эффекты аторвастатина у пациентов с коронарным шунтированием не ограничиваются снижением риска ПОФП. В ретроспективном когортном исследовании Nenna A, et al. было продемонстрировано, что предоперационное назначение аторвастатина наряду со снижением частоты ПОФП (19,7% и 28,6%, $p=0,011$) приводило к достоверному снижению частоты больших кровотоений (5,7% и 19,7%; ОР 0,2495% ДИ 0,14-0,41, $p<0,001$), а также к снижению объема кровопотери (705,6 мл против 874,0 мл, $p<0,001$). Был также показан дозозависимый эффект аторвастатина в отношении объема кровопотери. У пациентов, получавших большие дозы аторвастатина (40-80 мг) объем кровопотери был достоверно меньше, чем у пациентов, получавших аторвастатин в дозах 10-20 мг: 675,5 мл и 787,8 мл, соответственно, $p<0,001$ [79]. В исследовании Xia J, et al. был продемонстрирован кардиопротективный эффект нагрузочной дозы аторвастатина у пациентов со стабильными формами ИБС при проведении экстренных некардиальных хирургических вмешательств. В исследование было включено 500 пациентов со стабильной ИБС, регулярно получавших статины. Пациенты рандомизировались к нагрузочной дозе аторвастатина 80 мг за 2 часа до операции или к плацебо. Первичная конечная точка (кардиальная смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация) за 30 дней наблюдения достоверно реже отмечалась в группе аторвастатина: 2,4% и 8%, $p=0,0088$. Также значительно реже в группе аторвастатина регистрировался ИМ и фибрилляция предсердий [80].

Хроническая сердечная недостаточность

В настоящее время отсутствуют убедительные данные, демонстрирующие возможность статинов улучшать прогноз у больных с ХСН. Результаты двух крупных многоцентровых проспективных исследований у пациентов с ХСН любой этиологии (GISSI-HF) и ишемической этиологии (CORONA) оказались нейтральными [81, 82]. В исследовании CORONA розувастатин достоверно снижал риск любой госпитализации, в том числе по поводу ХСН, однако не снижал риск развития БКС [82, 83].

В то же время, в отдельных обсервационных исследованиях, было показано влияние терапии аторвастатином на улучшение выживаемости пациентов с ХСН. В исследовании Vrtovec B, et al. 110 пациентов с ХСН и ФВ <30% были рандомизированы к аторвастатину 10 мг/сут. или плацебо, длительность наблюдения составила 1 год. В группе аторвастатина, отмечалось достоверное снижение смерти от всех причин: 16% против 36% ($p=0,017$), внезапной сердечной смерти: 5% против 22% ($p=0,012$) [84]. В отдельных исследованиях была показана возможность аторвастатина снижать риск отдельных событий, ассоциированных с ХСН. Здесь заслуживают упоминания результаты вторичных анализов исследований TNT и IDEAL. Во вторичном анализе исследования TNT госпитализации по поводу ХСН достоверно реже отмечались у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут. по сравнению с группой аторвастатина 10 мг/сут.: 2,4% против 3,3% (ОР 0,74, 95% ДИ 0,59-0,94; $p=0,0116$). Преимущество большой дозы аторвастатина было более выражено у пациентов с исходной ХСН: 10,6% против 17,3% (ОР 0,59, 95% ДИ 0,40-0,88; $p=0,009$) [85]. Во вторичном анализе исследования IDEAL аторвастатин в дозе 80 мг/сут. в сравнении с симвастатином 20-40 мг/сут. снижал риск развития новых случаев ХСН на 26% (ОР 0,74, 95% ДИ 0,57-0,97; $p=0,03$) [86]. Duan HY, et al. при назначении аторвастатина пациентам с ХСН и сниженной ФВ отмечалось улучшение клинической симптоматики, достоверное повышение значения ФВ, а также значимое снижение NT-проBNP и отдельных маркеров воспаления в сравнении с контролем [87]. Аналогичные результаты были получены Гришаевым СЛ, et al., но уже у пациентов с ХСН и сохранной ФВ [88].

В 2010г был опубликован мета-анализ Xu M, et al., объединивший результаты 7 рандомизированных исследований аторвастатина у больных с ХСН. Согласно результатам этого мета-анализа, аторвастатин снижал риск смерти от всех причин на 61% (ОР 0,39, 95% ДИ 0,21-0,71; $p=0,002$), кардиоваскулярной смерти на 72% (ОР 0,28, 95% ДИ 0,12-0,63; $p=0,002$), внезапной смерти на 76% (ОР 0,24, 95% ДИ 0,08-0,71; $p=0,01$), госпитализации по поводу ХСН на 70% (ОР 0,30, 95% ДИ 0,18-0,52; $p<0,001$) [89].

По данным мета-анализа Wang JQ, et al. (15 исследований, 45110 пациентов с ХСН), терапия статинами приводила к снижению общей смертности на 29% (ОР 0,71, 95% ДИ 0,61-0,83; $p<0,001$), инфаркта миокарда на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,66-0,97; $p=0,02$), госпитализации по поводу ХСН на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,74-0,96; $p=0,01$). Аторвастатин был более эффективен, в сравнении с объединенной группой других статинов. Терапия статинами не снижала риск кардиоваскулярной смерти, внезапной смерти, смерти от прогрессирования ХСН [90].

Менее оптимистичными оказались результаты крупного мета-анализа Preiss D, et al. (17 исследований, 132568 пациентов), опубликованного в 2015г. По данным этого мета-анализа терапия статинами у больных с ХСН приводила к значимому снижению риска развития нефатального ИМ (ОР 0,74, 95% ДИ 0,70-0,78), первой госпитализации с ХСН без летального исхода (ОР 0,90, 95% ДИ 0,84-0,97), а также комбинированной конечной точки (смерть и госпитализации с ХСН без летального исхода) (ОР 0,92, 95% ДИ 0,85-0,99). Однако, достоверного снижения риска смерти от всех причин не отмечалось (ОР 0,97, 95% ДИ 0,80-1,17) [91]. Некоторые авторы считают, что такие выраженные различия в результатах перечисленных мета-анализов могут быть обусловлены различными возможностями липофильных (в том числе аторвастатина) и гидрофильных статинов. Липофильные статины лучше проникают в кардиомиоциты и за счет этого могут быть более эффективны у пациентов с ХСН [92]. Серьезным аргументом в пользу этого мнения могут быть результаты мета-анализа Liu G, et al. (13 РКИ, только липофильные статины, 1532 пациента с ХСН). Терапия липофильными статинами снижала риск смерти от всех причин на 47% (ОР 0,53, 95% ДИ 0,38-0,73; $p<0,001$), кардиоваскулярной смерти на 34% (ОР 0,66, 95% ДИ 0,44-0,99; $p<0,001$), госпитализации по поводу ХСН на 40% (ОР 0,60, 95% ДИ 0,45-0,80; $p=0,04$), а также приводила к значимому увеличению ФВ на 3,91% ($p<0,001$) [93].

Большой интерес представляют результаты двух мета-анализов Vonsu KO, et al. посвященных сравнению эффектов липофильных статинов (в том числе аторвастатина) и гидрофильного розувастатина.

В рамках опубликованного в 2015г мета-анализа (19 исследований, 6214 пациентов), было показано преимущество липофильных статинов во влиянии на ФВ левого желудочка (стандартизованная разница средних: 4,54, 95% ДИ 4,16-4,91; $p<0,001$), на уровень мозгового натрийуретического пептида (стандартизованная разница средних: -1,60, 95% ДИ от -2,56 до -0,65; $p<0,001$), вч-СРБ (стандартизованная разница средних: -1,13, 95% ДИ от -1,54 до -0,72; $p<0,001$) и IL-6 (стандартизованная разница средних: -3,75, 95% ДИ от -4,77 до -0,72; $p<0,001$) [94]. В ходе мета-

анализа, опубликованного в 2016г (13 исследований, 10 966 пациентов) оценивалась частота отдельных клинических исходов. Липофильные статины превосходили розувастатин в снижении риска общей смертности: снижение риска на 50% (ОР 0,50, 95% ДИ 0,11-0,89; $p=0,01$), кардиоваскулярной смерти: снижение риска на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,25-0,97; $p=0,009$), госпитализации по поводу ХСН: снижение риска на 48% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,21-0,83; $p=0,0005$) [95].

Таким образом результаты перечисленных исследований и мета-анализов позволяют предположить большую эффективность аторвастатина у пациентов с ХСН. Однако для подтверждения этого предположения необходимо проведение крупных рандомизированных клинических исследований.

Другие сосудистые заболевания

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) оценивалось влияние терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут., в сравнении с плацебо на частоту цереброваскулярных (первичная конечная точка) и кардиоваскулярных (вторичная конечная точка) событий у больных с МИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе. Была показана достоверно более низкая частота первичной цереброваскулярной конечной точки (фатальный или нефатальный МИ) в группе аторвастатина в сравнении с плацебо (11,2% и 13,1%, соответственно, $p=0,03$). Большие кардиоваскулярные события отмечались в группе аторвастатина в 14,1%, в группе плацебо в 17,2% ($p=0,002$). Снижение рисков по первичной и вторичной конечным точкам составило 16% и 20%, соответственно [96].

По данным мета-анализа Zhong P, et al., целью которого была оценка эффективности различных статинов во вторичной профилактике цереброваскулярных событий, именно аторвастатин наиболее эффективно снижал риск повторных мозговых катастроф: снижение риска на 41% (ОР 0,59, 95% ДИ 0,49-0,72) [97].

В ретроспективном исследовании Foley TR, et al. оценивалась сравнительная эффективность режима высокой интенсивности терапии статинами (в том числе аторвастатином 40-80 мг/сут.) и режима меньшей/средней интенсивности у пациентов с симптомным поражением периферических артерий. Использование режима высокой интенсивности привело к достоверному снижению риска смерти от всех причин: (0,52, 95% ДИ 0,33-0,81; $p=0,004$) и снижению риска БКС (0,58, 95% ДИ 0,37-0,92; $p=0,02$) [98].

Безопасность аторвастатина

у больных с хронической болезнью почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) имеет высокую распространенность как у пациентов с отдельными

сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и в популяциях в целом, существенно увеличивая риск неблагоприятных клинических исходов [99, 100]. В ряде мета-анализов показана возможность статинов благоприятно влиять на функцию почек [101], а также снижать риск неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП, не получающих диализ [102].

Аторвастатин неоднократно демонстрировал высокую эффективность и безопасность у больных с ХБП [103]. Возможности последнего в этой группе больных обусловлены особенностями фармакокинетики — менее 2% от принятой дозы препарата выводится почками [104], что делает возможным безопасное применение аторвастатина у больных с ХБП, без коррекции дозы в зависимости от стадии ХБП [105].

Возможности улучшения функции почек на фоне терапии аторвастатином у пациентов с ХБП были продемонстрированы в ходе вторичных анализов крупных исследований [106-108].

В ходе вторичного анализа исследования CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) оценивался эффект аторвастатина в дозе 10 мг/сут. у пациентов с СД и ХБП в сравнении с плацебо. Исходно ХБП отмечалась у 970 пациентов (34%): в группе аторвастатина у 482 пациентов, в группе плацебо у 488 пациентов. Аторвастатин в дозе 10 мг/сут. увеличивал СКФ в среднем на 0,18 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 0,04-0,32; $p=0,01$). В группе больных с исходной альбуминурией на фоне терапии аторвастатином отмечалось уменьшение скорости снижения СКФ на 0,38 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 0,04-0,72; $p=0,03$). Таким образом, СКФ увеличивалась у пациентов с нормоальбуминурией и замедлялось снижение СКФ у пациентов с альбуминурией [106].

Позитивное влияние аторвастатина на функцию почек, но уже в дозе 80 мг/сут. против плацебо было показано в *post hoc* анализе исследования SPARCL. Из 1600 пациентов с ХБП, 789 получали аторвастатин, 811 — плацебо. У пациентов с исходной ХБП в группе аторвастатина уровень СКФ увеличился на 4,24±0,60 мл/мин/1,73 м², в группе плацебо только на 2,53±0,60 мл/мин/1,73 м²; $p=0,008$ [107].

Дозозависимый эффект аторвастатина на СКФ был показан в ходе *post hoc* анализа исследования TNT. Из 10001 пациента, включенного в данное исследование, ХБП исходно была выявлена у 3078 человек: 1492 в группе аторвастатина 10 мг/сут. и 1586 в группе аторвастатина 80 мг/сут. За 5 лет наблюдения в группе пациентов с более интенсивным режимом терапии отмечался более выраженный прирост СКФ: 9,9% и 6,6% от исходного уровня; $p<0,0001$. В группе пациентов с исходной ХБП, увеличение СКФ до 60 мл/мин/1,73 м² и более, значительно чаще отмечалось в группе с более интенсивным режимом терапии: 45,6% и 37,8%; $p<0,0001$ [108].

Благоприятный профиль безопасности аторвастатина в дозе 80 мг/сут. в отношении почек был продемонстрирован в двух рандомизированных проспективных исследованиях PLANET I и PLANET II у пациентов с исходной умеренной протеинурией и гиперхолестеринемией. В PLANET I включали пациентов с СД 1 и 2 типов (включено 325 человек), в PLANET II — пациентов без СД (включено 220 человек). Критерием протеинурии было отношение “белок мочи/креатинин мочи” 500-5000 мг/г. Пациенты рандомизировались к аторвастатину 80 мг/сут., розувастатину 10 мг/сут., розувастатину 40 мг/сут. Продолжительность наблюдения составила 52 нед. Эффективность лечения оценивали по динамике отношения “белок мочи/креатинин мочи”.

В исследовании PLANET I аторвастатин снизил уровень протеинурии на 13% от исходного уровня; $p=0,033$, значение СКФ при этом значимо не менялось: $-1,61$ мл/мин/ $1,73$ м²; $p=0,21$. У лиц без СД (PLANET II) действие аторвастатина на почечную функцию было аналогичным: снижение уровня протеинурии составило 24% от исходного уровня; $p=0,003$, значимого влияния на значение СКФ также не отмечалось: $-1,74$ мл/мин/ $1,73$ м²; $p=0,28$.

По объединенным данным исследований PLANET I и PLANET II аторвастатин, в отличие от розувастатина, снизил уровень протеинурии на 18% от исходного уровня; $p=0,0003$, уровень СКФ значимо не снижался: $-1,67$ мл/мин/ $1,73$ м²; $p=0,097$. Также был проведен *post hoc* анализ исследования PLANET I, в ходе которого было оценено влияние терапии аторвастатином на уровень СКФ, определяемое на основании уровня цистатина С. Данный анализ также показал безопасность терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. у пациентов с СД и ХБП. Снижение уровня СКФ, определенной на основании уровня цистатина С, было статистически незначимым: $-0,9$ мл/мин/ $1,73$ м²; $p=0,69$. По объединенным данным розувастатин в обеих дозах не влиял на уровень протеинурии, однако значимо снижал уровень СКФ [109].

Благоприятный профиль безопасности аторвастатина в отношении почек был продемонстрирован и ряде мета-анализов как в сравнении с плацебо [110], так и в сравнении с розувастатином [111, 112].

Так, в мета-анализ Savarese G, et al. было включено 23 исследования с данными 29147 пациентов [112]. По результатам всего анализа в группе плацебо отмечалось значимое снижение СКФ по сравнению с пациентами, получавшими статины: стандартизированная разница средних составила 0,056; 95% ДИ 0,028-0,083; $p<0,01$. Достоверное снижение СКФ в группах плацебо отмечалось как в сравнении с аторвастатином: стандартизированная разница средних 0,084; 95% ДИ 0,008-0,161; $p=0,031$, так и в сравнении с розувастатином: стандартизированная разница средних 0,052; 95% ДИ 0,022-0,081; $p=0,001$.

Однако, при анализе исследований включавших исключительно пациентов с ХБП значимое повышение СКФ наблюдалось только на фоне терапии аторвастатином: стандартизированная разница средних 0,246; 95% ДИ 0,024-0,468; $p=0,03$.

Кроме данных о влиянии аторвастатина на функцию почек, имеются и многочисленные данные, о влиянии последнего на клинические исходы у пациентов с ХБП. В *post hoc* анализе исследования ESTABLISH, было показано снижение частоты неблагоприятных исходов на фоне терапии аторвастатином у пациентов с ХБП на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,28-0,97; $p=0,04$) [113].

В исследовании CARDS аторвастатин в дозе 10 мг/сут. в группе больных с ХБП достоверно снижал частоту первичной конечной точки: 5,19% и 8,61%, соответственно, (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36-0,96; $p=0,03$), а также частоту инсульта: 1,24% и 3,07%; $p=0,04$ [106].

В ходе субанализа исследования TNT оценивалось влияние интенсивного и умеренного режима терапии аторвастатином в группе пациентов с ХБП на возникновение клинических исходов. В группе пациентов с ХБП первичная конечная точка отмечалась достоверно реже при интенсивном режиме терапии аторвастатином, в сравнении с умеренным режимом: 9,3% и 13,4%, соответственно. Снижение риска составило 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55-0,84; $p=0,0003$). Значимо снижалась и частота клинических исходов, отнесенных к вторичным конечным точкам. Риск развития любого кардиоваскулярного события снизился на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,67-0,86), больших коронарных событий на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,51-0,83), цереброваскулярных событий на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49-0,89), госпитализаций по поводу ХСН на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,38-0,77). Частота побочных эффектов значимо не отличалась у пациентов с ХБП при обоих режимах терапии, в сравнении с пациентами без ХБП [114].

Безопасность аторвастатина

Наряду с многочисленными данными об эффективности аторвастатина имеются многочисленные данные и о высокой безопасности препарата. Наиболее показательными в этом отношении являются результаты исследования SPARCL [96] по двум причинам. Во-первых, в окончательный анализ этого исследования были включены данные о 2365 пациентах, получавших максимальную дозу аторвастатина (80 мг/сут.) с медианой наблюдения 4,9 года. Во-вторых, исследование SPARCL было плацебо-контролируемым исследованием. Таким образом, результаты этого исследования предоставляют нам данные о безопасности длительного приема максимальной дозы аторвастатина в сравнении с плацебо. Частота основных побочных эффектов в группе аторвастатина была сопоставима с группой плацебо: отмена терапии

ввиду серьезных побочных эффектов составила 17,5% в группе atorвастатина и 14,5% в группе плацебо. Частота мышечных осложнений также была сопоставима: миалгия отмечалась у 5,5% и 6,0%, миопатия у 0,3% и 0,3%, рабдомиолиз у 0,1% и 0,1% пациентов в группе atorвастатина и плацебо, соответственно. Не различалась и частота повышения КФК (>10 ВПН в двух последовательных измерениях). В группе atorвастатина отмечалось только более частое повышение трансаминаз: 2,2% и 0,5%, соответственно. Однако повышение трансаминаз характерно для всех статинов [115]. Кроме того, существует четко отработанный алгоритм действий врача при выявлении данного побочного эффекта [21]. С учетом широкого диапазона доз atorвастатина, используемых в клинической практике, необходимо упомянуть о результатах мета-анализа Newman C, et al. в рамках которого оценивалась безопасность двух доз atorвастатина (10 мг и 80 мг) в сравнении с плацебо [116]. Процент пациентов, имевших 1 и более побочное явление был сопоставим между группами. Частота побочных явлений, ассоциированных с лечением составила: 2,4%, 1,8%, и 1,2% в группах atorвастатина 10 мг, atorвастатина 80 мг и плацебо, соответственно. Миалгия, ассоциированная с лечением, в соответствующих группах отмечалась у 1,4%, 1,5% и 0,7% пациентов. Не наблюдалось случаев рабдомиолиза. Повышение трансаминаз выше 3 ВПН было зарегистрировано в 0,1%, 0,6% и 0,2% случаев, соответственно. Частота побочных явлений, ассоциированных с лечением была одинакова в обеих группах atorвастатина. Аналогичные результаты были получены и в более позднем мета-анализе Li H, et al., целью которого было сравнение безопасности дозы atorвастатина 80 мг/сут. против меньших доз atorвастатина или плацебо [117]. По данным этого мета-анализа при использовании большой дозы atorвастатина достоверно чаще отмечалось только повышение тран-

саминаз. Риск повышения КФК, мышечных осложнений, в том числе рабдомиолиза, между группами значимо не различался. Высокая безопасность atorвастатина во всем диапазоне применяемых доз обуславливает достаточно высокую приверженность к приему этого препарата [118].

Заключение

Кардиопротективные и церебропротективные эффекты статинов обусловлены не только липидснижающим эффектом, но и каскадом плейотропного действия. В многочисленных исследованиях Липримар® показывал выраженный гиполипидемический, противовоспалительный, вазопротективный, антиатеросклеротический эффект, и самое главное — улучшал прогноз пациентов.

На данный момент оригинальный atorвастатин обладает обширной доказательной базой, имеет самый большой перечень зарегистрированных показаний к применению, включающий как первичную, так и вторичную профилактику ССЗ.

Следует отметить, что подавляющая часть накопленных данных в отношении atorвастатина была получена при использовании оригинального atorвастатина (Липримар®). Это касается как рандомизированных клинических исследований (ALLIANCE, CARDS, GREACE, SPARCL, TNT), так и большинства мета-анализов, в которые чаще всего включались результаты именно рандомизированных исследований. Таким образом, экстраполяция имеющихся данных на генерические формы atorвастатина представляется не вполне обоснованной.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Литература

- Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995; 15: 678-682. DOI: 10.1161/01.ATV.15.5.678.
- Jones P, Kafonek, Laurora I, Hunninghake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiology* 1998; 81 (5): 582-7. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00965-X.
- Farnier M, Portal JJ, Maigret P. Efficacy of atorvastatin compared with simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2000; 5 (1): 27-32. DOI: 10.1177/10742484000500104.
- Olsson AG, Eriksson M, Johnson O, et al. A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy of atorvastatin and simvastatin in reaching low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: The Treat-to-Target (3T) study. *Clinical Therapeutics* 2003; 25 (1): 119-38. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)90015-4.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294 (19): 2437-45. DOI: 10.1001/jama.294.19.2437.
- Karalis DG, Ross AM, Vacari RM, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 89 (6): 667-71. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)02337-2.
- Clearfield MB, Amerena J, Bassand JP, 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.
- Berne C, Siewert-Delle A and 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.
- Schuster H, Barter P, Stender S, et al. MERCURI 1 Study Group. 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.
- Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). *Am Heart J* 2006; 151: 975. e1-e9. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.12.013.
- Leiter LA, Rosenson RS, Stein E et al. 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: e154-64. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.001.
- Jones PH, Davidson MH, Stein E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00530-7.

13. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 689-98. DOI: 10.1185/030079903125002405.
14. van Himbergen T, Matthan NR, Resteghini N, et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res*. 2009; 50 (4): 730-9. DOI: 10.1194/jlr.P800042-JLR200.
15. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326 (7404): 1423. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1423.
16. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35 (2): 139-51. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x.
17. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23 (7): 744-7. DOI: 10.1177/2047487315598710.
18. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. Effects of age, gender and statin dose on lipid levels: Results from the VOYAGER meta-analysis database. *Atherosclerosis*. 2017; 265: 54-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.014.
19. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (3): CD008226. DOI: 10.1002/14651858.CD008226.pub3.
20. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (25 Suppl 2): S1-45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37 (39): 2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
22. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, et al. A COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26: 2664-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi482.
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 (8): 1245-48. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.05.044.
24. Sindhu S, Singh K, Salman M, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and lipid profile in obese type 2 diabetes mellitus patients. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011; 2 (4): 261-5. DOI: 10.4103/0976-500X.85954.
25. Qu HY, Xiao YW, Jiang GH, et al. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia. *Pharm Res*. 2009; 26 (4): 958-64. DOI: 10.1007/s11095-008-9798-6.
26. Thongtang N, Otokozawa S, Himbergen TV, et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. *Am J Cardiol*. 2011; 107 (3): 387-92. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.031.
27. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, et al. CAP Investigators. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative AtorvastatinPleiotropic effects) study. *Clin Ther*. 2008; 30 (12): 2298-313. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.12.023.
28. Liu Z, Joerg H, Hao H, et al. Efficacy of High-Intensity Atorvastatin for Asian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Pharmacother*. 2016; 50 (9): 725-33. DOI: 10.1177/1060028016654722.
29. Liu Z, Xu Y, Hao H, et al. Efficacy of high intensity atorvastatin versus moderate intensity atorvastatin for acute coronary syndrome patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 22-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.140.
30. Qu Y, Wei L, Zhang H. Inhibition of inflammation mediates the protective effect of atorvastatin reload in patients with coronary artery disease undergoing noncardiac emergency surgery. *Coron Artery Dis*. 2014; 25 (8): 678-84. DOI: 10.1097/MCA.000000000000143.
31. Gavazzoni M, Gorga E, Derosa G, et al. High-dose atorvastatin versus moderate dose on early vascular protection after ST-elevation myocardial infarction. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 3425-34. DOI: 10.2147/DDDT.S135173.
32. Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010; 8: 638-44. DOI: 10.2174/157016110792006950.
33. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 338-41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.073.
34. Orr JS, Dengo AL, Rivero JM, Davy KP. Arterial destiffening with atorvastatin in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2009; 54: 763-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138248.
35. Wang J, Xu J, Zhou C, et al. Improvement of arterial stiffness by reducing oxidative stress damage in elderly hypertensive patients after 6 months of atorvastatin therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14 (4): 245-9. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00600.x.
36. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013; 26 (5): 608-16. DOI: 10.1093/ajh/hps09.
37. Davenport C, Ashley DT, O'Sullivan EP, et al. The Effects of Atorvastatin on Arterial Stiffness in Male Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 846807. DOI: 10.1155/2015/846807.
38. Castejon R, Castañeda A, Sollet A, et al. Short-term atorvastatin therapy improves arterial stiffness of middle-aged systemic lupus erythematosus patients with pathological pulse wave velocity. *Lupus*. 2017; 26 (4): 355-64. DOI: 10.1177/0961203316662719.
39. Tuchkov AA, Gogolashvili NG, Yaskevich RA. Especially the influence of short — term therapy with high doses of statins on characteristics of the pulse wave in elderly patients with coronary artery disease. *Clinical Gerontology* 2017; 23 (9-10): 68-70. (In Russ.) Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Особенности влияния кратковременной терапии высокими дозами статинов на характеристики пульсовой волны у пожилых больных с ИБС. *Клиническая геронтология* 2017; 23 (9-10): 68-70.
40. Tang X, Yang Y, Luo S, et al. The effect of statin therapy on plaque regression following acute coronary syndrome: a meta-analysis of prospective trials. *Coron Artery Dis*. 2016; 27 (8): 636-49. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000403.
41. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110: 1061-8. 29. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A4.
42. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (21): 2207-17. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.045.
43. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04053-8.
44. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291 (9): 1071-80. DOI: 10.1001/jama.291.9.1071.
45. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (5A): 61F-68F. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.013.
46. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PhJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1110874.
47. Matsushita K, Hibi K, Komura N et al. Effects of 4 Statins on Regression of Coronary Plaque in Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2016; 80 (7): 1634-43. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1379.
48. Gogolashvili NG. Atorvastatin or rosuvastatin? Select from the perspective of evidence-based medicine. *Kardiologia*. 2012; 51 (7): 84-92. (In Russ.) Гоголашвили Н.Г. Аторваcтастин или розуваcтастин? Выбор с позиции доказательной медицины. *Кардиология* 2012; 51 (7): 84-92.
49. DiNicola Antonio JJ, Lavie CJ, Serebrany VL, O'Keefe JH. Statin wars: the heavyweight match — atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2013; 125 (1): 7-16. DOI: 10.3810/pgm.2013.01.2620.
50. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens*. 2001; 19 (6): 1139-47.
51. Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
52. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Different Time Course for Prevention of Coronary and Stroke Events by Atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005; 96: 39F-44F. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.025.
53. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
54. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711.
55. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 1690-5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000031568.40630.1C.

56. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. N Engl J Med. 2004; 350 (15): 1495-504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583.
57. Shehata M, Samir A, Dardiri M. Prognostic impact of intensive statin therapy on N-terminal pro-BNP level in non-ST-segment elevation acute myocardial infarction patients. J Interv Cardiol. 2017; 30 (6): 514-521. DOI: 10.1111/joic.12427.
58. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002; 18: 220-8.
59. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart-disease Evaluation (GREACE) Study. Curr Med Res Opin 2004; 20 (5): 627-37.
60. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The ALLIANCE study. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1772-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.053.
61. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al. Treating to New Targets (TNT) study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? Am J Cardiol 2004; 93: 154-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.09.031.
62. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005; 352 (14): 1425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa050461.
63. Gogolashvili NG. Statins and percutaneous coronary intervention. Focus on atorvastatin. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 10 (4): 438-43. (In Russ.) Гоголашвили НГ. Статины и чрескожные коронарные вмешательства. Фокус на аторвастатин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10 (4): 438-43.
64. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation 2004; 110: 674-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000137828.06205.87.
65. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. QJM 2009; 102 (6): 369-78. DOI: 10.1093/qjmed/hcp005.
66. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (NAPLES) II trial impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2157-63. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.005.
67. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA- ACS randomized trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1272-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.025.
68. Briguori C, Quintavalle C, D'Alessio F, et al. Impact of statin therapy intensity on endothelial progenitor cells after percutaneous coronary intervention in diabetic patients. The REMEDY-EPC late study. Int J Cardiol. 2017; 244: 112-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.087.
69. Liu W, Zou Z, Jiang H, et al. Clinical effect of preoperative high-dose atorvastatin against non-reflow after PCI. Exp Ther Med. 2017; 13 (1): 97-102. DOI: 10.3892/etm.2016.3910.
70. Sardella G, Lucisano L, Mancone M, et al. Comparison of high reloading Rosuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. The ROMA II trial. Int J Cardiol. 2013; 168 (4): 3715-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.017.
71. Im E, Cho YH, Suh Y, et al. High-intensity Statin Treatments in Clinically Stable Patients on Aspirin Monotherapy 12 Months After Drug-eluting Stent Implantation: A Randomized Study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017. pii: S1885-5857(17)30317-1. DOI: 10.1016/j.rec.2017.06.008.
72. Lu C, Jia H, Wang Z. High-dose atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention. Oncotarget. 2017; 8 (41): 70356-65. DOI: 10.18632/oncotarget.19701.
73. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study. Circulation 2006; 114: 1455-61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621763.
74. Tsai YT, Lai CH, Loh SH, et al. Assessment of the Risk Factors and Outcomes for Postoperative Atrial Fibrillation Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. Acta Cardiol Sin. 2015; 31 (5): 436-43. DOI: 10.6515/ACS20150609A.
75. Todorov H, Janssen I, Honndorf S, et al. Clinical significance and risk factors for new onset and recurring atrial fibrillation following cardiac surgery — a retrospective data analysis. BMC Anesthesiol. 2017; 17 (1): 163. DOI: 10.1186/s12871-017-0455-7.
76. Kuhn EW, Stottosch I, Wahlers T, Liakopoulos OJ. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 8: CD008493. DOI: 10.1002/14651858.CD008493.pub3.
77. Elgendy IY, Mahmoud A, Huo T, et al. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2015; 115 (11): 1523-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.053.
78. Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2017; 228: 958-66. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.116.
79. Nenna A, Lusini M, Spadaccio C, et al. Preoperative atorvastatin reduces bleeding and blood products use in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2017; 18 (12): 976-82. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000550.
80. Xia J, Qu Y, Shen H, Liu X. Patients with stable coronary artery disease receiving chronic statin treatment who are undergoing noncardiac emergency surgery benefit from acute atorvastatin reloa. Cardiology. 2014; 128 (3): 285-92. DOI: 10.1159/000362593.
81. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
82. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-61. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201.
83. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). JACC Heart Fail 2014; 2: 289-97. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.007.
84. Vrtovec B, Okrajsek R, Golcnik A, et al. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure. J Card Fail. 2008; 14: 140-4. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.10.013.
85. Khush KK, Waters DD, Bittner V, et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. Circulation. 2007; 115 (5): 576-83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.625574.
86. Strandberg TE, Holme I, Faergeman O, et al. IDEAL Study Group. Comparative effect of atorvastatin (80 mg) versus simvastatin (20 to 40 mg) in preventing hospitalizations for heart failure in patients with previous myocardial infarction. Am J Cardiol. 2009; 103 (10): 1381-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.01.377.
87. Duan HY, Liu DM, Qian P, et al. Effect of atorvastatin on plasma NT-proBNP and inflammatory cytokine expression in patients with heart failure. Genet Mol Res. 2015; 14 (4): 15739-48. DOI: 10.4238/2015.December.1.25.
88. Grishaev SL, Filippov AE, Obrezan AG, et al. Effect of atorvastatin therapy on the clinical course of chronic heart failure of non-ischemic origin. Vestnik SpbSU. Series 11. Medicine, 2016; issue 4: 15-25. (In Russ.) Гришаев С Л, Филиппов А Е, Обрезан А Г и соавт. Влияние терапии аторвастатином на клиническое течение хронической сердечной недостаточности неишемического генеза. Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2016; 4: 15-25. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.402.
89. Xu M, Yuan G, Wei F. Effect of atorvastatin in patients with chronic heart failure — insights from randomized clinical trials. Arch Med Sci. 2010; 6 (6): 866-73. DOI: 10.5114/aoms.2010.19293.
90. Wang JQ, Wu GR, Wang Z, et al. Long-term Clinical Outcomes of Statin Use for Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of 15 Prospective Studies. Heart Lung Circ. 2014; 23 (2): 105-13. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.07.012.
91. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. Eur Heart J. 2015; 36 (24): 1536-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv072.
92. Westman PC, Lipinski MJ. The use of statins in patients with heart failure: more questions than answers. J Thorac Dis. 2015; 7 (10): 1687-90. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.47.
93. Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Effects of lipophilic statins for heart failure: a meta-analysis of 13 randomised controlled trials. Heart Lung Circ. 2014; 23 (10): 970-7. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.05.005.
94. Bonus KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Effects of Statin Treatment on Inflammation and Cardiac Function in Heart Failure: An Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. Cardiovasc Ther. 2015; 33 (6): 338-46. DOI: 10.1111/1755-5922.12150.
95. Bonus KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. Cardiovasc Drugs Ther. 2016; 30 (2): 177-88. DOI: 10.1007/s10557-015-6636-z.
96. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006; 355 (6): 549-59. DOI: 10.1056/NEJMoa061894.
97. Zhong P, Wu D, Ye X, et al. Secondary prevention of major cerebrovascular events with seven different statins: a multi-treatment meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 2517-26. DOI: 10.2147/DDDT.S135785.
98. Foley TR, Singh GD, Kokkinidis DG, et al. High-Intensity Statin Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. J Am Heart Assoc. 2017; 15: 6 (7). pii: e005699. DOI: 10.1161/JAHA.117.005699.
99. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351 (13): 1296-305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
100. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. Am Heart J 2004; 147 (4): 623-29. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.12.010.

101. Nikolic D, Banach M, Nikfar S, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol.* 2013; 168 (6): 5437-47. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.060.
102. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157 (4): 263-75. DOI: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007.
103. Gogolashvili NG. Safety issues of atorvastatin usage in patients with a chronic kidney disease. *Journal of Atherosclerosis and dyslipidamias* 2016; 24 (3): 15-30. (In Russ.) Гоголашвили НГ Вопросы безопасности аторвастатина у больных с хронической болезнью почек. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016; 24 (3): 15-30.
104. ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ЛИПРИМАР® П N014014/01. <https://www.pfizer.ru/products/allproducts>
105. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio — nephroprotection strategies. Recommendations by the Joint Expert Committee of the Russian Society of Cardiology (RSC), the Scientific Society of Russian Nephrologists (SSRN), the Russian Association of Endocrinologists (RAE), the Russian Society of Hypertension (RSH), the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS), and the Russian Scientific Society of Internal Medicine (RSSIM) Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV et al. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 8 (112): 7-37. (In Russ.) Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ и соавт. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 8 (112): 7-37. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
106. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (5): 810-9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.03.022.
107. Amarenco P, Callahan A^{3rd}, Campese VM, et al. Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial. *Stroke.* 2014; 45 (10): 2974-82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005832.
108. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: The Treating to New Targets (TNT) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (6): 1131-9. DOI: 10.2215/CJN.04371206.
109. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (3): 181-90. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70246-3.
110. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of randomized trials for effects of atorvastatin on renal function in chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2011; 152 (2): 242-4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.06.107.
111. Wu Y, Wang Y, An C, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis. *Circ J.* 2012; 76 (5): 1259-66. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1385.
112. Savarese G, Musella F, Volpe 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.
113. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Long-term impact of mild chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (9): 2906-11. DOI: 10.1093/ndt/gfq820.
114. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (15): 1448-54. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.072.
115. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016; 388 (10059): 2532-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
116. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients. *Am J Cardiology* 2006; 97: 61-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.108.
117. Li H, Wang C, Zhang S, et al. Safety Profile of Atorvastatin 80 mg: A Meta-Analysis of 17 Randomized Controlled Trials in 21,910 Participants. *Drug Saf.* 2016; 39 (5): 409-19. DOI: 10.1007/s40264-016-0394-0.
118. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis.* 2017; 263: 36-41. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018.