

Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца

Е.Н. Амосова

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, лечение, гиполипидемическая терапия

Коронарный атеросклероз играет ведущую роль в возникновении и прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно современным представлениям, это обусловлено не только локальным сужением просвета артерий атеросклеротическими бляшками, но и динамическим стенозом вследствие спазма, возникающего при дисфункции эндотелия, образованием тромбоцитарных агрегатов и фибриновых тромбов, которые могут быть как нестойкими, претерпевшими более или менее быстрый спонтанный регресс, так и стойкими. Ключевую роль в этих процессах играет отложение во внутренней оболочке сосудов циркулирующих липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) после их окисления и ацетилирования. Вследствие этого образуется липидное ядро атеросклеротической бляшки, возникают нарушение функции эндотелия, дисбаланс в системе вазоактивных и воздействующих на агрегацию тромбоцитов биологически активных веществ, таких как оксид азота (NO), простагландины, эндотелин и другие, выделяются хемоаттрактанты, факторы роста и различные цитокины, способствующие привлечению и активации моноцитов и лимфоцитов с возникновением воспаления. Воспаление имеет важное значение в патогенезе как хронических, так и острых форм ИБС [5]. Установлена тесная связь повышения в сыворотке уровня маркеров воспаления, таких как С-реактивный протеин, растворимых молекул адгезии, амилоида А и других с риском возникновения ИБС, дестабилизации ее течения и коронарной смерти [16, 23]. При этом, исходя из данных патологоанатомического исследования и внутрисосудистой сонографии, коронарный атеросклероз сопровождается не очаговым, а диффузным поражением эндотелия, которое только у некоторых больных обуславливает заметное локальное сужение просвета сосудов [28]. О значимости нестенозирующего атеросклероза при ИБС свидетельствовало то, что примерно у 70 % больных с инфарктом миокарда (ИМ) коронаротромбоз во-

зникнул в местах сужения атеросклеротической бляшкой менее 50 % просвета артерии [14], что явилось толчком к развитию концепции «нестабильной», или «активной», бляшки. Такая бляшка, подверженная разрыву и изъязвлению, отличается большим (более 40 % объема) липидным ядром, создающим повышенное стенозное напряжение, и значительным скоплением клеток воспаления, что способствует нарушению целостности фиброзной покрышки. Концепция «активной» бляшки позволила дать объяснение невозможности предупреждения повторного ИМ и в большинстве наблюдений летального исхода у пациентов с ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда [10].

Клиническая эффективность значительного снижения в сыворотке уровня холестерина (ХС) ЛПНП и общего ХС (соответственно на 35 и 25 %) у пациентов с ИБС при умеренно повышенном уровне общего ХС (5,6–8,0 ммоль/л) под влиянием статинов впервые продемонстрирована в Скандинавском исследовании [35]. Применение симвастатина в дозе 20–40 мг в сутки в среднем в течение 5,4 года не только уменьшало риск возникновения нефатального и фатального повторного ИМ на 34 % по сравнению с таковым при использовании плацебо, но и способствовало снижению общей летальности на 30 %. Это сопровождалось уменьшением потребности в хирургической реваскуляризации на 37 %, риска сердечной недостаточности – на 21 %, стенокардии – на 26 %, инсульта и транзиторных ишемических атак – на 26 %. Снижение частоты коронарной смерти и общей летальности у пациентов с ИБС, большинство из которых перенесли ИМ или нестабильную стенокардию, отмечено также при применении правастатина в дозе 40 мг в сутки [24, 34]. Следует отметить, что в оба эти исследования включали больных с более низким, чем в Скандинавском, исходным уровнем общего ХС – менее 6,2 ммоль/л, в среднем 5,4 ммоль/л – в исследовании CARE, 4–7 ммоль/л – в исследовании LIPID.

По данным мета-анализа результатов проведенных в 1998 г. проспективных плацебо-контролируемых исследований эффективности статинов, в которых участвовали в общей сложности 30 817 больных, их применение способствовало уменьшению риска появления нефатальных и фатальных острых коронарных синдромов на 31 %, коронарной смерти – на 29 %, общей летальности – на 21 %, причем выраженность этого эффекта не зависела от пола и возраста (до 65 лет и старше) [22].

Статины – единственные на сегодняшний день гиполипидемические препараты, у которых доказана способность увеличивать показатель выживаемости пациентов с ИБС, в том числе после ИМ.

Клиническая эффективность статинов обусловлена следующими факторами.

1. Замедлением прогрессирования и регрессом коронарного атеросклероза. Этот факт доказан в многочисленных серийных коронарографических и сонографических исследованиях, как для стеноза более чем 50 % просвета, так и менее 50 %. Обязательным условием этого является снижение уровня общего ХС в крови не менее чем на 25 %, ХС ЛПНП – на 40 %. Так, меньшее гиполипидемическое действие малых доз правастатина (20 мг/сут) в исследовании GISSI – профилактика [15] у больных, перенесших ИМ более 6 мес назад, у которых содержание общего ХС не превышало 6,5 ммоль/л, снижение уровня общего ХС в среднем на 23 %, ХС ЛПНП – на 19 % не влияло на общую летальность и суммарный риск возникновения нефатального ИМ, инсульта и смерти. В исследовании GISSI [6] установлена тесная обратная корреляция между степенью снижения уровня в плазме ХС ЛПНП при применении симвастина и средней величиной уменьшения минимального диаметра венечных артерий. Однако относительно небольшая выраженность уменьшения степени стеноза (в среднем на 1–2 %, что в абсолютных величинах составляет менее 0,1 мм) не соответствует значительному (на 25–37 %) уменьшению риска возникновения ИМ и коронарной смерти (исследования MARS [9], PLAC-I [30], REGRESS [19] и др.). Наряду с ранним (через 1 мес) проявлением клинического эффекта это свидетельствует о важной роли регресса органического стеноза венечных артерий в модификации прогноза у пациентов с ИБС.

2. Стабилизацией «нестабильных», или «активных», нестенозирующих бляшек путем:

а) воздействия на липидные факторы их активации – уменьшение объема липидного ядра за

счет жидкого ХС и коррекции нарушений его физико-химических свойств. Это способствовало снижению стеночного напряжения в области фиброзной покрышки и предупреждению ее разрыва;

б) воздействия на нелипидные факторы дестабилизации бляшки (дисфункция эндотелия, местное воспаление). Свойство статинов восстанавливать утраченную способность к дилатации сосудов при внутрикоронарном введении ацетилхолина вследствие увеличения продукции эндотелием NO и простаглицлина подтверждено в многочисленных исследованиях [13, 25]. Противовоспалительная активность статинов доказана как *in vitro* [4], так и *in vivo* – по снижению содержания в крови С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли α и других маркеров воспаления у пациентов с гипердислипидотеинемией и ИБС [38, 39];

в) антитромботического воздействия вследствие угнетения адгезии и агрегации тромбоцитов, уменьшения содержания фибриногена, фактора VII и ингибитора активации плазминогена [21, 29].

Убедительность накопленных данных о клиническом эффекте гиполипидемической терапии с применением статинов позволила в последнем, 3-м, пересмотре рекомендаций Национальной образовательной программы США по коррекции повышенного уровня ХС (2001) считать абсолютным показанием к ее назначению пациентам с ИБС повышение уровня ХС ЛПНП более 3,3 ммоль/л, а целью лечения – снижение этого показателя менее 2,6 ммоль/л. При содержании ХС ЛПНП в пределах 2,6–3,3 ммоль/л вопрос о применении гиполипидемической терапии следует решать индивидуально, с учетом степени риска в целом [12]. Такую же тактику применения статинов у больных с острым ИМ, начиная с первых дней заболевания, рекомендуют Американское общество кардиологов и Американский кардиологический колледж [33]. Близкий к целевому уровень ХС ЛПНП для пациентов с ИБС – 3 ммоль/л и менее, чему примерно соответствует содержание общего ХС менее 5 ммоль/л – предусмотрен в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейских обществ по борьбе с атеросклерозом и артериальной гипертензией [40].

При проведении гиполипидемической терапии первостепенной задачей является снижение повышенного уровня ХС ЛПНП у пациентов с ИБС с помощью статинов как препаратов 1-го ряда. Если, несмотря на это, а также на интенсификацию немедикаментозных факторов (нормализацию массы тела, физической активности, уменьшение потребления алкоголя), повышенный уровень триглицеридов

церидов (ТГ) сохраняется, для его снижения до целевого – 1,7 ммоль/л и менее (в соответствии с рекомендациями Национальной образовательной программы США, 2001) или 2,3 ммоль/л (согласно Европейским рекомендациям, 1998) целесообразно увеличивать дозу статина.

При недостаточной эффективности следует дополнительно назначить никотиновую кислоту или фибрат II–III поколения под контролем энзимологических показателей крови ввиду повышения риска возникновения рабдомиолиза. Оптимизация уровня ТГ и связанного с ним уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – вторичная цель лечения, поскольку клиническая эффективность коррекции этих показателей с использованием фибратов доказана не столь убедительно и, очевидно, не столь велика, как оптимизация содержания ХС ЛПНП. Так, в двух плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях (VA-HIT [32] и VIP [7]) применение безафибрата и гемфиброзила у отобранных больных с умеренно повышенным уровнем ТГ и (или) низким уровнем ХС ЛПВП при небольших изменениях содержания ХС ЛПНП способствовало некоторому снижению риска возникновения нефатального ИМ и коронарной смерти, но не влияло на общую летальность.

Возможность повышения клинической эффективности статинов у пациентов с ИБС путем более активного, чем это предусмотрено рекомендациями, снижения уровня ХС впервые обнаружена при ретроспективном анализе результатов Скандинавского исследования, по данным которого при уменьшении уровня ХС ЛПНП в плазме менее чем на 34 % частота возникновения нефатального повторного ИМ и коронарной смерти составила 18 %, при его уменьшении более чем на 44 % – лишь на 11 %.

Сходные результаты получены в нескольких проспективных специально спланированных рандомизированных исследованиях. В исследовании POST-CABG [20] у больных, которым произведено аортокоронарное шунтирование, при исходном уровне ХС ЛПНП 3,3 ммоль/л его снижение при назначении ловастатина менее 2,6 ммоль/л (в среднем до 2,5 ммоль/л, или на 39 %), по сравнению с таковым при использовании менее интенсивно лечения (ХС ЛПНП 3,4 ммоль/л, или его снижение на 14 %), сопровождалось уменьшением частоты повторной хирургической реваскуляризации миокарда – на 29 %, частоты окклюзии шунтов – на 38 %. Способность симвастатина в дозе 40 мг/сут значительно уменьшать частоту возникновения нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых катастроф не только у пациентов с ИБС, ко-

торым его назначали в соответствии с принятыми на сегодняшний день показаниями, но и у 6793 пациентов с исходным уровнем ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, то есть при отсутствии показаний, была впервые доказана в широкомасштабном Исследовании защиты сердца (Heart Protection Study) [1], в котором участвовали более 20 000 больных. При этом частота возможных осложнений фармакотерапии и смерти от внесердечных причин не зависела от достигнутого уровня ХС. Таким образом, логично предположить, что при наличии ИБС любой уровень ХС в крови является слишком высоким.

«Агрессивное» снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с ИБС при наличии гиперлипидемии и его удержание на желаемом уровне в течение неопределенно длительного времени требует применения препаратов статинов, в которых высокая гиполипидемическая эффективность сочетается с хорошей переносимостью. Из существующих препаратов этой группы таким требованиям наиболее соответствует относительно новый представитель статинов аторвастатин (липримар фирмы «Pfizer», Германия). В отличие от других статинов, он является не пролекарством, а активным веществом, эффективность которого не зависит от времени применения (утро–вечер, до или после еды). Как показали многочисленные исследования, благодаря наиболее длительному и, возможно, также более выраженному ингибирующему действию на гидроксиметилглутарилКоАредуктазу печени, по сравнению с другими препаратами этой группы, аторвастатин существенно превосходит их по силе гиполипидемического эффекта. Так, по данным многоцентрового рандомизированного исследования CURVES [18], степень снижения уровня в плазме ХС ЛПНП под влиянием препаратов составила для аторвастатина – в среднем 38 %, правастатина – 19 %, симвастатина – 28 %, 20 мг ловастатина – 29 %; для дозы 40 мг эти величины составляли соответственно 51, 34, 41 и 31 %. Под влиянием наибольшей из зарегистрированных доз аторвастатина содержание ХС ЛПНП снижалось на 54 %.

В исследовании ТТТ, в которое были включены 2856 пациентов с ИБС, у которых уровень ХС ЛПНП превышал 3,4 ммоль/л [26], при применении аторвастатина в дозе 10–40 мг в сутки целевой уровень ХС ЛПНП (менее 2,6 ммоль/л) достигнут в 67 % наблюдений, тогда как эффективность аналогичных доз симвастатина составляла 53 % ($P < 0,001$). В аналогичном по дизайну исследовании ААА [3] с участием 1000 больных при применении 10–80 мг аторвастатина цель лечения до-

стигнута у 83 %, 20–40 мг симвастатина – у 66 % ($P < 0,001$). В многоцентровом рандомизированном исследовании ACCESS [11], в которое было включено 3916 больных, у пациентов с ИБС, которым назначали аторвастатин в дозе 10–80 мг (по усмотрению врача) содержание ХС ЛПНП снизилось в среднем на 86 %, что значительно превышало эффект при использовании симвастатина в дозе 10–40 мг (36 %), правастатина 10–40 мг (20 %), ловастатина 20–80 мг (27 %, $P < 0,0001$). При этом аторвастатин в дозе 10 мг/сут обеспечивал более значительное, чем симвастатин, снижение уровня ТГ – соответственно на 22 и 16 % [17], что обусловлено более выраженным уменьшением содержания липопротеинов очень низкой плотности. Это свидетельствует о том, что аторвастатин является препаратом выбора у больных со смешанной гиперлипидемией, а также альтернативой фибратам при изолированной гипертриглицеридемии (при их непереносимости).

При обобщении данных 21 исследования, в которых аторвастатин в дозе 10–80 мг применяли 2502 больных, частота побочных реакций была такой же, как в группе плацебо (18 %) и не зависела от дозы препарата. При этом побочные реакции (рвота, миалгия, боль в животе, изменения лабораторных показателей) были причиной отмены препарата менее чем в 2 % наблюдений (примерно в 0,3 % – каждый симптом) [8]. Характер побочных реакций аторвастатина (в дозе 10–80 мг) и их частота не отличались от таковых при применении симвастатина (в дозе 10–40 мг) и ловастатина (20–40 мг) при длительности наблюдения до 2 лет [2, 8, 27].

С учетом свойства аторвастатина значительно снижать уровень ХС без увеличения риска возникновения побочных реакций он представляется препаратом выбора при проведении «агрессивной» гиполипидемической терапии в целях предупреждения коронарных катастроф путем «пассивизации» «активных» бляшек. Увеличение объема гиперэхогенной части бляшек у пациентов с ИБС под влиянием аторвастатина доказано с помощью непосредственной трехмерной сонографии венечных артерий в динамике лечения, причем выраженность этого эффекта аторвастатина превосходила таковую других статинов [36].

Клиническая эффективность «агрессивной» терапии с применением аторвастатина в дозе 80 мг/сут у пациентов с ИБС предусматривала снижение уровня ХС ЛПНП до 2 ммоль/л и ниже.

В исследовании AVERT [31] сравнивали эффективность применения аторвастатина (в дозе

80 мг) и транслюминарной ангиопластики в сочетании с таковой общепринятой гиполипидемической терапией у пациентов с ИБС низкого риска: с поражением 1–2 сосудов, без приступов стенокардии или со стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса, при уровне ХС ЛПНП более 3 ммоль/л (в среднем 3,7 ммоль/л). Более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП при применении аторвастатина, чем у больных группы контроля (в среднем соответственно до 2 и 3 ммоль/л, или на 46 и 10 %), сопровождалось уменьшением суммарного риска смерти и возникновения нефатального повторного ИМ, инсульта, дестабилизации течения стенокардии и внезапной остановки кровообращения в течение 18 мес на 36 %. Частота побочных реакций в обеих группах больных была одинаковой.

Как показали результаты исследования MIRACL [37], применение у 3086 больных с острыми коронарными синдромами без зубца Q при уровне общего ХС менее 7 ммоль/л, в том числе при нормальном его уровне, начиная с первых 3 сут после госпитализации, аторвастатина в дозе 80 мг/сут в течение 3 мес способствовало уменьшению суммарной частоты смерти, нефатального повторного ИМ, внезапной остановки сердца и дестабилизации течения стенокардии на 16 % по сравнению с этими показателями при назначении плацебо ($P < 0,05$). При этом уровень ХС ЛПНП снизился в среднем до 1,9 ммоль/л, или на 40 %, по сравнению с исходным, в контрольной группе он составлял в среднем 3,3 ммоль/л.

MIRACL [37] – первое клиническое исследование, в котором доказана возможность улучшения ближайшего исхода острых коронарных синдромов путем ранней «агрессивной» терапии с применением статинов со снижением уровня ХС ЛПНП в крови до «субнормального» уровня. Целесообразность назначения статинов больным с острыми коронарными синдромами в госпитальном периоде подчеркивается в рекомендациях по лечению нестабильной стенокардии и ИМ с зубцом Q и без него [33].

Оценке эффективности больших доз аторвастатина (в дозе 80 мг/сут), обеспечивающих более выраженное, чем это предусмотрено действующими рекомендациями, снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с ИБС, посвящены текущие многоцентровые строго контролируемые исследования. В исследовании ALLIANCE (2443 больных) проведена сравнительная оценка частоты возникновения нефатальных и фатальных коронарных катастроф. Исследование IDEAL посвящено изучению срав-

нительной клинической эффективности аторвастатина в дозе 80 мг и симвастатина 20–40 мг. В наиболее крупном из текущих исследований TNT (10 000 больных) изучена сравнительная частота смерти от ИБС и нефатального повторного ИМ при снижении уровня ХС ЛПНП до 1,9 и 2,6 ммоль/л при использовании аторвастатина в дозе 80 и 10 мг. Вероятно, можно ожидать, что по результатам этих исследований будут пересмотрены принятые сегодня показания к назначению статинов и цели этой терапии у пациентов с различными формами ИБС.

Литература

- Altman L.K. Cholesterol fighters lower heart attack risk, study finds // *The New York Times*. – Wednesday, November 14, 2001. – P. 16.
- Bakker-Arkema R.G., Davidson M., Black D.M. Two year safety of atorvastatin compared to lovastatin in patient with hypercholesterolemia // 13th Intern. Sympos. on Drugs Affection Lipid Metabolism. – Florence, 1998. – P. 58.
- Barter P.J., O'Brien R.C. Achievement of target plasma cholesterol levels in hypercholesterolaemic patient being treated in general practice // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 149. – P. 199-205.
- Bellosta S., Bernini F. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors // *Atherosclerosis*. – 1998. – Vol. 137 (Suppl.). – P. 101-109.
- Berliner J.A., Heinece J.W. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis // *Free Radical Biol. Med.* – 1996. – Vol. 20. – P. 707-727.
- Bestehorn H.P., Rensing F.E., Roskamm H. et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multi-center Coronary Intervention Study (CIS) // *Europ. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 226-234.
- The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patient with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 21-27.
- Black D.M., Bakker-Arkema R.G., Nawrocki J.W. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Liprinon), a new HMG-CoA reductase inhibitor // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 577-584.
- Blankenhorn D.H., Azen S.P., Krams D.M. et al. Coronarographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) // *Amer. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 119. – P. 969-976.
- The CASS principal investigators and their associated. Myocardial infarction and mortality in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) randomized trial // *New Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 310. – P. 750-758.
- Edmundowicz D., Andrews T.C., Shear C.L. et al. Comparing treatment success with statins: results from the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS) [abstract] // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2000. – Vol. 35 (Suppl.). – P. 314.
- Executive summary of the Third report of the National Cholesterol Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *J.A.M.A.* – 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.
- Feron O., Desager J.P. Hydroxy-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 113-118.
- Giroud D., Li J.M., Urban P. et al. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography // *Amer. J. Cardiology*. – 1992. – Vol. 69. – P. 729-732.
- GISSI – Prevention Investigators Dietary Supplementation with n3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI – Prevention Trial // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 447-455.
- Inflammation markers and coronary risk // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1179-1182.
- Inzell W., Kafonek S., Goldner D. et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10 mg) with simvastatin (10 mg) at six weeks // *Amer. J. Cardiology*. – 2001. – Vol. 87. – P. 554-559.
- Jones P., Kafonek S., Laurora I. et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patient with hypercholesterolemia (the CURVES study) // *Amer. J. Cardiology*. – 1998. – Vol. 81. – P. 582-587.
- Juketa J.W., Brusckhe A.V.G., van Boven A.J. et al. Effects of lipid-lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 2528-2540.
- Knatterud G.L., Rosenberg Y., Campeau L. et al., for the Post CABG Investigators long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation in the Post Coronary Artery Bypass Craft Trial // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 157-165.
- Lacoste L., Lam J.Y.T., Hung J. et al. Hyperlipidaemia and coronary disease: correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 3172-3177.
- LaRosa J.C., He J., Vupputuri S. Effects of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials // *J.A.M.A.* – 1999. – Vol. 282. – P. 2340-2346.
- Lindahl B., Toss H., Siegbahn A. et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1139-1147.
- Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1349-1357.
- Lueng W.H., Lau C.P., Wong C.K. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 1496-1500.
- Marz W., Wollschlager H., Klein G. et al. Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE trial) // *Amer. J. Cardiology*. – 1999. – Vol. 84. – P. 7-13.
- McVey D., Patel H., Eminton Z. et al. An assessment on the efficacy of atorvastatin in treating patients with dyslipidaemia to target LDL-cholesterol goals: the Atorvastatin Matrix Study // *Int. Clin. Pract.* – 1999. – Vol. 53. – P. 509-513.
- Mintz G.S., Painter J.A., Pichard A.D. et al. Atherosclerosis in angiographically «normal» coronary artery segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1995. – Vol. 25. – P. 1479-1485.
- Notarbartolo A., Davi G., Averna M. et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type II hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1995. – Vol. 15. – P. 247-251.
- Pitt B., Mancini G.B.J., Ellis S.T. et al. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction of atherosclerosis progression and clinical events // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1995. – Vol. 26. – P. 1133-1139.
- Pitt B., Brown W.V. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 70-76.
- Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention on coronary treat disease in men with low

levels of high-density lipoprotein cholesterol // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 410-418.

33. Ryan T.J., Antman E.M., Brooks N.H. et al. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1016-1030.

34. Sacs F.M., Pfeiffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1001-1009.

35. Scandinavian Simvastatin survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1384-1389.

36. Scharf M., Bocksch W., Kooswchyk D. et al. Use of intravascular ultrasound to compound effects of different strategies of lipid-lowering

therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 387-392.

37. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial // J.A.M.A. – 2001. – Vol. 285. – P. 1711-1718.

38. Solheim S., Seljeflot I., Arnesen H. et al. Reduced levels of TNF-alpha in hypercholesterolemic individuals after treatment with pravastatin for 8 weeks // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 157. – P. 411-415.

39. Strandberg T.E., Vanhanen H., Tikkanen M.J. Effect of statins on C-reactive protein with coronary artery disease // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 118-119.

40. Wood D., De Backer G., Faergeman O. and Task Force Members. Prevention of coronary heart disease in clinical practice // Europ. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1434-1503.

Поступила 09.09.2002 г.

Hypolipidaemic therapy in coronary heart disease

E.N. Amosova

Modern data concerning clinical efficacy of hypolipidaemic therapy of coronary heart disease based on the results of the multicenter controlled trials are presented. Perspectives of the improvement of its efficacy by new approach using the most powerful hypolipidaemic statin, atorvastatin, are discussed.

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Єдине в Україні рецензоване науково-практичне видання з кардіології

- ◆ проблемні статті провідних фахівців
- ◆ оригінальні дослідження
- ◆ огляди літератури та лекції
- ◆ практичні рекомендації для лікарів
- ◆ інформація Українського та Європейського товариств кардіологів
- ◆ тематичні додатки

Читайте в наступних випусках журналу:

- Стандарти лікування кардіологічних захворювань Українського товариства кардіологів

**Передплата на 2003 рік здійснюється у всіх відділеннях зв'язку України.
Передплатний індекс журналу 74520.**

Вимоги до статей опубліковані у № 1 за 2002 рік.

Журнал запрошує фармацевтичні фірми і підприємства для реклами медикаментів і медтехніки та участі у виданні тематичних додатків.

Адреса редколегії: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення 5
Тел.: (044) 249-70-20 (випуск. редактор), 249-70-05 (відповід. секретар)

Факс: (044) 277-42-09 E-mail: ujc@4w.com.ua

Електронна версія журналу: www.rql.kiev.ua/cardio_j