

# Статины — длительность приема и снижение сердечно-сосудистого риска

Д.м.н. И.В. Сергиенко, Ю.А. Прус

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Гиперлипидемия — один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно европейским и российским рекомендациям лекарственными средствами первой линии для лечения гиперлипидемии, продемонстрировавшими свою эффективность в способности снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, являются статины. Назначение адекватной гиполипидемической терапии способствует замедлению прогрессирования атеросклероза и, как следствие, предотвращению развития ССЗ, инвалидизации пациентов, а также снижению частоты повторных госпитализаций с целью реваскуляризации миокарда, однако во многом успех применения статинов зависит от приверженности пациента лечению. Один из самых эффективных, изученных, назначаемых и продаваемых препаратов данного класса — аторвастатин. В данной работе представлен обзор клинических исследований эффективности аторвастатина. Многочисленные крупномасштабные клинические испытания (GREACE, TNT, MIRACL, AVERT и др.) показали эффективность оригинального аторвастатина в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Рассмотрены аспекты применения аторвастатина у коморбидных пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертонией, хронической болезнью почек, острым нарушением мозгового кровообращения. Авторы также приводят данные исследований безопасности аторвастатина в настоящее время, в которых оригинальный аторвастатин убедительно демонстрирует безопасность и хорошую переносимость в дозах от 10 до 80 мг.

**Ключевые слова:** статины, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск.

**Для цитирования:** Сергиенко И.В., Прус Ю.А. Статины — длительность приема и снижение сердечно-сосудистого риска. РМЖ. 2021;1:25–28.

## ABSTRACT

**Statins: treatment duration and cardiovascular risk reduction**

I.V. Sergienko, Yu.A. Prus

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

Hyperlipidemia is one of the leading risk factors of cardiovascular diseases. According to European and Russian clinical guidelines, statins are the first-line therapies for hyperlipidemia. These agents have demonstrated their efficacy to reduce cardiovascular morbidity and mortality. Adequate lipid-lowering treatment inhibits the progression of atherosclerosis and, therefore, prevents cardiovascular disorders and disability and reduces the rate of re-hospitalizations for myocardial revascularization. However, treatment success largely depends on adherence. Atorvastatin is one of the most effective, well-studied, most prescribed, and most sold drugs of this class. This paper reviews clinical studies on the efficacy of atorvastatin. Many large-scale clinical trials (GREACE, TNT, MIRACL, AVERT etc.) have demonstrated the efficacy of original atorvastatin for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. The use of atorvastatin in comorbid patients with diabetes, hypertension, chronic kidney disease, and stroke is addressed. The authors also discuss the studies on atorvastatin safety. Ample evidence suggests that original atorvastatin is safe and well tolerated at doses of 10–80 mg.

**Keywords:** statins, hyperlipidemia, cardiovascular diseases, cardiovascular risk.

**For citation:** Sergienko I.V., Prus Yu.A. Statins: treatment duration and cardiovascular risk reduction. RMJ. 2021;1:25–28.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются ведущей причиной смертности во всем мире. Так, в РФ смертность от ССЗ в 2017 г. составила 587,6 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 706 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения [1].

Глобальное бремя ожирения, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома и гиперлипидемии постоянно увеличивается и может стать самой крупной из известных неинфекционных пандемий, что впоследствии приведет к огромному росту атеросклеротических ССЗ. Развитие ССЗ в значительной степени зависит от модифицируемых факторов риска, однако в клинической практике зачастую не прилагается достаточно усилий для нормализации массы тела,

коррекции уровня глюкозы крови, а также уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Гиперлипидемия — один из ведущих факторов риска развития ССЗ. Согласно европейским и российским рекомендациям лекарственными средствами первой линии для лечения гиперлипидемии, продемонстрировавшими свою эффективность в способности снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, являются статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы [ГМГ-КоА-редуктазы]) [2, 3].

Назначение адекватной гиполипидемической терапии способствует замедлению прогрессирования атеросклероза и, как следствие, предотвращению развития ССЗ, инвалидизации пациентов, а также снижению частоты повторных госпитализаций с целью реваскуляризации мио-

карда, однако во многом успех применения статинов зависит от приверженности пациента лечению.

Аторвастатин (Липримар) — синтетический препарат из группы статинов, утвержденный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration) в 1996 г. Он является одним из самых эффективных, изученных, назначаемых и продаваемых препаратов данного класса. Аторвастатин конкурентно ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, превращающую 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат, и тем самым снижает выработку холестерина в печени. Кроме этого, аторвастатин также увеличивает количество рецепторов ХС ЛПНП на поверхности клеток печени.

Аторвастатин одобрен для лечения взрослых с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной), смешанной дислипидемией, гипертриглицеридемией, первичной дисбеталипопротеинемией, гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, а также у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, в случае невозможности достижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне диеты [4]. У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной гиперхолестеринемией, смешанной дислипидемией, изолированной гипертриглицеридемией и несемейной гиперхолестеринемией данный представитель класса статинов снижает уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, аполипопротеина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов при одновременном повышении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает уровень холестерина липопротеидов промежуточной плотности.

Многочисленные крупномасштабные клинические испытания (GREACE, TNT, MIRACL, AVERT и др.) неоднократно продемонстрировали эффективность оригинального аторвастатина в первичной и вторичной профилактике ССЗ [5–8]. Так, аторвастатин используется для первичной профилактики у пациентов без ишемической болезни (ИБС), а также у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа без ИБС, но с несколькими факторами риска развития ССЗ, для снижения риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, стенокардии и оперативного лечения ИБС. Данный препарат показан пациентам с ИБС в качестве вторичной профилактики для предотвращения нефатального ИМ, фатального и нефатального инсульта, процедур реваскуляризации, госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности и стенокардии [4].

Согласно современным рекомендациям терапия аторвастатином должна проводиться у пациентов неопределенно долго. Титрование доз препарата проводится до достижения целевых значений ХС ЛПНП при условии отсутствия побочных эффектов. Имеющиеся в настоящее время рекомендации предлагают терапию аторвастатином умеренной интенсивности (10–20 мг) или высокой интенсивности (40–80 мг), в зависимости от того, какой риск сердечно-сосудистых осложнений имеется у пациента [2, 3, 9]. Так, статины умеренной интенсивности должны снижать уровень ХС ЛПНП примерно на 30–50%, в то время как дозы высокой интенсивности — более чем на 50%. Снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением риска развития сердечно-сосудистых событий примерно на 20%, а дальнейшее снижение уровня холестерина при более интенсивных схемах приводит

к еще более выраженному снижению риска развития ССЗ [10]. В случае недостижения целевых значений ХС ЛПНП пациентам показано добавление к терапии новых гиполипидемических препаратов, таких как эзетимиб, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинного типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSN9), которые в относительно короткие сроки снижают риск развития сердечно-сосудистых событий [11, 12].

## ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В рандомизированном исследовании GREACE у пациентов с документированной ИБС была продемонстрирована способность возрастающих доз аторвастатина (от 10 до 80 мг, средняя доза 24 мг) снижать общую и сердечно-сосудистую смертность на 43% ( $p=0,002$ ) и 47% ( $p=0,0017$ ) соответственно. Прием аторвастатина сопровождался снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий (ИМ, нестабильной стенокардии, повторных реваскуляризий миокарда) на 54% ( $p<0,0001$ ) и мозговых инсультов на 47% ( $p=0,034$ ) [5].

В двойном слепом рандомизированном исследовании TNT (Treating to New Target) у пациентов с документированной ИБС ( $n=10001$ ) оценивалась эффективность различных доз аторвастатина (10 и 80 мг). Так, на терапии аторвастатином 80 мг у 8,7% пациентов была выявлена первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, инсульт), а на терапии аторвастатином 10 мг — у 10,9%. Таким образом, у пациентов, принимавших 80 мг аторвастатина, риск основных событий был на 22% ниже, чем у пациентов, получавших дозу 10 мг (отношение шансов (ОШ) 0,78, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,89,  $p<0,001$ ) [6, 13].

Способность высоких доз аторвастатина 80 мг снижать частоту развития ишемических событий по сравнению с эндоваскулярным лечением была показана в исследовании AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment) у 341 пациента со стабильной ИБС. У пациентов, находящихся на терапии аторвастатином в дозе 80 мг в течение 18 мес., была на 36% ниже частота развития ишемических событий, чем у больных на стандартной терапии, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) ( $p=0,048$ ). Таким образом, агрессивная терапия статинами может быть столь же эффективна, как и эндоваскулярное лечение, в снижении частоты ишемических событий у пациентов с ИБС [8].

Эффективность оригинального аторвастатина в дозе 80 мг в качестве вторичной профилактики ССЗ оценивалась и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) из 3086 пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией или острым ИМ без подъема сегмента ST) первичная конечная точка (смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с проведением реанимационных мероприятий или возобновление эпизодов ишемии миокарда, требующей повторной госпитализации) была достигнута у 228 пациентов (14,8%) в группе аторвастатина и 269 пациентов (17,4%) в группе плацебо (ОР 0,84, 95% ДИ 0,70–1,00,  $p=0,048$ ). Также в группе аторвастати-

на регистрировалась более низкая частота симптоматической ишемии миокарда, требующей экстренной повторной госпитализации, по сравнению с плацебо (6,2% против 8,4%,  $p=0,02$ ) [7]. У 171 пациента с ОКС в исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention) назначение аторвастатина способствовало снижению риска 30-дневных сердечно-сосудистых событий после проведения эндоваскулярного лечения на 88% по сравнению с группой плацебо (в случае терапии аторвастатином за 12 ч перед эндоваскулярным вмешательством с приемом 40 мг периперационно) (ОШ 0,12, 95% ДИ 0,05–0,50,  $p=0,004$ ) [14].

В другом исследовании — PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators) оценивалась эффективность аторвастатина 80 мг и правастатина 40 мг у 4162 пациентов, перенесших ЧКВ в связи с развитием ОКС. По сравнению с терапией правастатином в дозе 40 мг прием аторвастатина в дозе 80 мг сопровождался снижением частоты достижения комбинированной конечной точки: смерть, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, приведшая к госпитализации и реваскуляризации в течение 30 дней после эндоваскулярного лечения (21,5% против 26,5%, ОШ 0,78, 95% ДИ 0,67–0,91,  $p=0,002$ ), а также частоты реваскуляризации инфаркт-связанной (11,4% против 15,4%,  $p=0,001$ ) и неинфаркт-связанной артерий (8,0% против 10,5%,  $p=0,017$ ) [15]. На основании данного исследования был сделан вывод, что терапия аторвастатином снижает частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ.

## **ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С СД, АГ, ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ ПОЧЕК, ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Эффективность оригинального аторвастатина была доказана у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как СД, артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП), а также с острыми нарушениями мозгового кровообращения. В мультицентровом рандомизированном исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) оценивалась эффективность аторвастатина в дозе 10 мг для первичной профилактики ССЗ у пациентов с СД 2 типа ( $n=2838$ ). Исходно у пациентов не было документально подтвержденных ССЗ, уровень ХС ЛПНП составлял 4,14 ммоль/л и менее. Терапия аторвастатином 10 мг сопровождалась достоверным снижением риска развития сердечных событий, таких как смерть, ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, нестабильная стенокардия и др., по сравнению с таким же риском в группе плацебо (5,8% против 9,0%,  $p=0,001$ ). Частота развития мозговых инсультов и острых коронарных событий также снижалась в группе аторвастатина на 48% и 36% соответственно [16].

Одним из осложнений СД является диабетическая нефропатия — заболевание, ведущее к нарушению функции почек и развитию почечной недостаточности. С учетом ренопротективного действия статинов [17] изучалось влияние оригинального аторвастатина на функцию почек у пациентов с ХБП.

Так, в исследовании CARDS исходно у 34% пациентов ( $n=970$ ) была выявлена ХБП, из них 482 пациента были

включены в группу оригинального аторвастатина в дозе 10 мг, остальные — в группу плацебо. Прием аторвастатина в дозе 10 мг сопровождался увеличением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в среднем на 0,18 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> в год (95% ДИ 0,04–0,32,  $p=0,01$ ) и уменьшал скорость снижения СКФ на 0,38 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> в год у больных с исходной альбуминурией (95% ДИ 0,04–0,72,  $p=0,03$ ) [18]. Также повышение СКФ и клиренса креатинина наблюдалось на фоне терапии аторвастатином в исследованиях GREACE, TNT [5, 6].

Оценка эффективности и безопасности применения оригинального аторвастатина у пациентов с исходной умеренной протеинурией и гиперхолестеринемией была проведена в исследовании PLANET I, включавшем пациентов с СД 1 и 2 типов ( $n=325$ ), и исследовании PLANET II, включавшем 220 человек без СД. Критерием протеинурии считалось отношение «белок мочи / креатинин мочи» 500/5000 мг/г. Терапия аторвастатином сопровождалась снижением уровня протеинурии на 13% от исходного уровня ( $p=0,033$ ) в исследовании PLANET I, но диагностически значимого изменения значений СКФ не регистрировалось (-1,61 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,21$ ). Аналогичная картина наблюдалась и в исследовании PLANET II. Было выявлено снижение уровня протеинурии на 24% ( $p=0,0026$ ) на фоне терапии аторвастатином, при этом значение СКФ также значимо не изменялось (-1,74 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,28$ ).

В 2015 г. были опубликованы объединенные данные двух исследований. Терапия аторвастатином способствовала снижению уровня протеинурии на 18% от исходного ( $p=0,0003$ ), однако не было выявлено диагностически значимого изменения уровня СКФ (-1,67 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,097$ ). По данным *post hoc* анализа исследования PLANET I было проанализировано влияние аторвастатина на СКФ на основании определения уровня цистатина С. Так, по результатам исследования диагностически значимого снижения уровня СКФ не наблюдалось (-0,9 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,69$ ). Полученные данные продемонстрировали возможность безопасного использования аторвастатина у пациентов с СД и ХБП [19].

В другом исследовании — ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm), включавшем 10 305 пациентов, аторвастатин продемонстрировал способность предотвращать развитие ИБС у больных с АГ и уровнем общего холестерина  $\leq 6,5$  ммоль/л. Сердечно-сосудистые события, такие как нефатальный ИМ и смерть от ИБС, были выявлены у 1,9% пациентов в группе оригинального аторвастатина и у 3,0% в группе плацебо. Терапия аторвастатином способствовала снижению общей смертности на 13,0%, частоты инсульта — на 27,0%, потребности в эндоваскулярном лечении — на 21,0% [20]. С учетом статистически значимых результатов у пациентов, получавших аторвастатин, данная часть исследования была завершена досрочно [21, 22].

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) также была продемонстрирована высокая эффективность аторвастатина 80 мг в профилактике повторного ишемического инсульта (первичная конечная точка). Кроме цереброваскулярных событий у включенных пациентов также оценивались кардиоваскулярные события (вторичная конечная точка). На фоне терапии оригинальным аторвастатином 80 мг было выявлено достоверное снижение частоты как коронарных, так и церебральных событий по сравнению с данным показателем на фоне применения плацебо (11,2% против 13,1%,

$p=0,03$ ; 14,1% против 17,2%,  $p=0,002$  соответственно). При этом риск развития цереброваскулярных событий снизился на 16%, а коронарных — на 20% [23, 24]. Кроме этого, в *post hoc* анализе исследования SPARCL было продемонстрировано положительное влияние аторвастатина на снижение прогрессирования ХБП. Из 1600 включенных пациентов 789 человек получали терапию аторвастатином в дозе 80 мг/сут. У данной группы пациентов выявлено статистически значимое увеличение СКФ по сравнению с СКФ в группе плацебо ( $4,24 \pm 0,60$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$  против  $2,53 \pm 0,60$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$  соответственно,  $p=0,008$ ) [25].

## Безопасность применения аторвастатина

Однако, несмотря на неопровержимые доказательства пользы применения статинов, у многих пациентов, особенно у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, не достигаются целевые значения ХС ЛПНП, не назначаются комбинированные гиполипидемические схемы или используются курсовые приемы препаратов ввиду развития возможных осложнений статинотерапии.

В настоящее время имеется большое количество исследований, в которых оригинальный аторвастатин убедительно демонстрирует безопасность и хорошую переносимость в дозах от 10 до 80 мг.

В исследовании SPARCL с медианой наблюдения 4,9 года, в котором оценивалась безопасность применения аторвастатина в дозе 80 мг, частота развития побочных эффектов в группе статина была сопоставима с частотой в группе плацебо. В группе аторвастатина серьезные побочные эффекты были выявлены у 17,5% пациентов, в группе плацебо — у 14,5%. Была также сопоставима с частотой в группе плацебо частота развития миалгий, миопатий и рабдомиолиза (5,5% против 6,0%, 0,3% против 0,3%, 0,1% против 0,1% соответственно). На фоне терапии аторвастатином чаще регистрировалось повышение уровня печеночных трансаминаз (2,2% в группе аторвастатина и 0,5% в группе плацебо) [24]. В исследовании TNT в группе аторвастатина 80 мг частота повышения уровня трансаминаз была выше, чем в группе аторвастатина 10 мг (1,2% против 0,2%,  $p<0,001$ ) [6]. Безопасность длительного применения аторвастатина еще раз продемонстрирована в метаанализе Newman et al. (2006), проведенном на основе 49 завершённых исследований с участием 14 236 пациентов, получавших лечение в среднем от 2 нед. до 52 мес. [26]. Проведена оценка безопасности применения аторвастатина 10 мг ( $n=7258$ ), аторвастатина 80 мг ( $n=4798$ ) и плацебо ( $n=2180$ ). В исследовании также проанализирована частота развития побочных эффектов, частота повышения КФК выше 10 верхней границы нормы (ВГН) и печеночных трансаминаз выше 3 ВГН. Во всех 3 группах была сопоставима частота развития побочных эффектов. Отмена приема препарата в связи с развитием побочных эффектов наблюдалась у 2,4, 1,8 и 1,2% пациентов в группах аторвастатина 10 мг, аторвастатина 80 мг и плацебо соответственно. Серьезные нежелательные явления были редкими и нечасто приводили к отмене лечения любой дозой. Побочные эффекты при применении аторвастатина со стороны скелетной мускулатуры, такие как миалгия, наблюдались у 1,4, 1,5 и 0,7% пациентов в группах соответственно. Случаев рабдомиолиза в группах не выявлено. Печеночные трансаминазы были повышены более чем в 3 раза у 0,1, 0,6 и 0,2% пациентов

в исследуемых группах соответственно [26]. Клиницисту следует помнить о возможных взаимодействиях аторвастатина с лекарственными средствами, которые подвергаются метаболизму с участием CYP450 [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в клинической практике используются три основных статина: аторвастатин, розувастатин, питавастатин. При этом только первые два препарата могут применяться для высокоинтенсивной статинотерапии. У каждого из них есть сильные стороны, которые должен знать клиницист для оптимального достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Так, для питавастатина это высокая безопасность, но умеренный гиполипидемический эффект. Для розувастатина это большее количество случаев достижения целевых уровней ЛПНП по сравнению с другими статинами. Для аторвастатина это благоприятное влияние на протеинурию и наибольшая изученность, что справедливо по отношению к оригинальному препарату.

В настоящей публикации использованы результаты клинических исследований, проведенных компанией Пфайзер, из опубликованных ранее оригинальных статей.

## Литература

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник. М., 2017. [Federal State Statistics Service (Rosstat). Healthcare in Russia 2017. Statistical collection. M., 2017 (in Russ.).]
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188.
3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–40. [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. and other. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7–40 (in Russ.).]
4. McIver L.A., Siddique M.S. Atorvastatin. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2021.
5. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. 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(4):220–228. DOI: 10.1185/030079902125000787.
6. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):425–435. DOI: 10.1056/NEJMoa050461.
7. 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. *JAMA*. 2001;285(13):1711–1718. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711.
8. Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(2):70–76. DOI: 10.1056/NEJM199907083410202.
9. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 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.
10. Cholesterol Treatment Trialists C., Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–590. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
11. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397.
12. Jukema J.W., Szarek M., Zijlstra L.E. et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167–1176. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.013.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>