

А.Ф. Лысенко, к.м.н., О.И. Моисеенко, к.м.н., ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## Статины для лечения кардиологических пациентов высокого риска

**Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), вызванные атеросклерозом и последующим атеротромбозом, являются наиболее частыми причинами преждевременной смерти и потери трудоспособности взрослого населения во всем мире. Смертность от ССЗ в Украине составляет более 60%. Подтвержденные диагнозы ССЗ, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), а также сахарного диабета (СД) 2 типа или показатель кардиоваскулярного риска более 10% (рассчитанный по таблицам SCORE) соответствуют категории «очень высокого» индивидуального риска кардиоваскулярных осложнений и требуют активного медицинского наблюдения и коррекции всех возможных факторов риска, включая нарушения липидного обмена. Препаратами выбора для таких больных остаются ингибиторы фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим-А (ГМГ-КоА)-редуктазы, или статины.**

Многочисленные исследования с использованием статинов и длительный опыт их клинического применения определили современные принципы гиполипидемической терапии. Основным контролируемым показателем липидного обмена и основной «целью» гиполипидемической терапии является уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), который тесно коррелирует с величиной сердечно-сосудистого риска. Его снижение в процессе лечения сопровождается достоверным улучшением прогноза и уменьшением частоты основных кардиоваскулярных осложнений. Впервые улучшение прогноза больных с ИБС под влиянием длительной терапии статинами было продемонстрировано в исследовании 4S [1]. Пятилетний прием симvastатина 20-40 мг/сут сопровождался снижением ХС ЛПНП в среднем на 35% от исходных значений и параллельным уменьшением показателей общей смертности на 30% и кардиальной – на 42%. Появление статинов с мощным гиполипидемическим действием (аторvastатин, розувастатин) позволило более жестко обозначить целевые значения ХС ЛПНП по принципу «чем меньше, тем лучше». Европейские и отечественные рекомендации по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий (2011) для больных с ССЗ рекомендуют в качестве целевых значений [2]:

**<1,8 ммоль/л для ХС ЛПНП;  
<4,0 ммоль/л для общего холестерина (если определение ХС ЛПНП невозможно).**

Выбор такого достаточно низкого показателя для ХС ЛПНП обусловлен результатами клинических исследований, которые подтвердили максимальное снижение риска кардиоваскулярных событий при условии «агрессивной» гиполипидемической терапии. Считается, что реализация влияния статинов на прогноз больных ССЗ возможна при снижении ХС ЛПНП не менее чем на 45-50% от исходного уровня. Кроме того, значительное снижение ХС ЛПНП с использованием максимальных доз мощных современных статинов (аторvastатина, розувастатина) оказывает антиатеросклеротическое действие (исследования REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006; SATURN, 2011). Следует отметить, что первые представители фармакологического класса статинов (ловастатин, правастатин, симvastатин) не способны в такой степени снижать уровень холестерина даже при использовании максимальных терапевтических дозировок.

Розувастатин – один из самых мощных современных статинов. В европейских странах он используется с 2003 г., внесен в отечественные и международные рекомендации по лечению ССЗ. Изучению

препарата была посвящена большая клиническая программа GALAXY из 29 многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивали его гиполипидемическое действие, влияние на маркеры воспаления (С-реактивный протеин – СРП), а также возможность эффективного предупреждения прогрессирования атеросклероза, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По фармакологическим характеристикам это синтетический статин с аффинностью к активному центру фермента ГМГ-КоА-редуктазы, что обеспечивает его выраженное гиполипидемическое действие [3]. Розувастатин отличается длительным периодом полувыведения (18-20 ч) и минимальная степень печеночного метаболизма с вовлечением системы ферментов цитохрома P450 (CYP)/изофермента 3A4. Указанные свойства препарата минимизируют возможность клинически значимых лекарственных взаимодействий, особенно это касается лекарственных средств, способных влиять на активность энзимов CYP. Молекула розувастатина гидрофильнее других статинов. Препарат быстро всасывается из кишечника независимо от сопутствующего приема пищи и времени суток. До 90% принятого лекарства выделяются в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт, около 10% – с мочой.

Гиполипидемическая активность розувастатина дозозависима. Максимальная рекомендуемая терапевтическая доза розувастатина составляет 40 мг/сут. Ее назначение сопровождается снижением ХС ЛПНП до 60%. Однако уже начальная доза препарата 10 мг/сут позволяет снизить ХС ЛПНП на 42-52% от исходного уровня. Эффективность стартовой дозы статина – очень важная характеристика препарата, если учесть, что удвоение терапевтических доз статинов обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛПНП всего на ~6% [4]. Кроме того, возможность достижения оптимального гиполипидемического эффекта с помощью минимальной дозы препарата напрямую связана с безопасностью его практического использования, поскольку существует корреляция между частотой побочных реакций и дозой статинов. Прежде всего это касается риска развития наиболее серьезных побочных реакций, миопатий. Например, частота возникновения миопатии составляет ~0,02 и 0,08% при использовании 20 и 40 мг симvastатина и возрастает до 0,53% на фоне максимальной суточной дозы препарата 80 мг.

Следует отметить максимальный гиполипидемический эффект розувастатина в сравнении с классическими статинами (симvastатином, правастатином и аторvastатином). Одним из наиболее

показательных исследований, посвященных сравнению силы действия различных препаратов-статинов, является рандомизированное исследование STELLAR [5] (более 2 тыс. пациентов-участников). Уже в стартовой дозе (10 мг) розувастатин более эффективно снижал уровень ЛПНП, чем аторvastатин в дозе 10-20 мг, симvastатин – 10-80 мг и правастатин – 10-40 мг. Снижение показателя ХС ЛПНП под влиянием розувастатина (10-80 мг) было на 8% больше, чем в группе аторvastатина (10-80 мг); на 26% больше, чем в группе правастатина (10-40 мг), и на 12-18% больше, чем у больных, получавших симvastатин в дозе 10-80 мг (p<0,001). Целевых уровней ЛПНП достигли 82-89% пациентов в группе розувастатина (10-40 мг/сут) и 69-85% – аторvastатина (10-80 мг/сут). Аналогичные результаты были получены в сравнительных исследованиях MERCURY I, MERCURY II, SOLAR – терапия розувастатином сопровождалась существенным увеличением числа пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП по сравнению с другими статинами. В рандомизированном открытом исследовании MERCURY I (больные ИБС высокого риска) после замены симvastатина и аторvastатина на розувастатин достигшие целевых уровней ХС ЛПНП увеличилось с 33 до 70% и с 61 до 81% соответственно [6]. В исследовании SOLAR (145 клинических центров в США, 1632 пациентов с высоким риском ИБС, срок наблюдения 12 нед) 76% больных, принимавших розувастатин, достигли целевого уровня ХС ЛПНП против 58 и 53% пациентов, получавших аторvastатин и симvastатин соответственно [7].

Гиполипидемическую активность розувастатина изучали у пациентов с тяжелой гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Эффективность снижения ХС ЛПНП на фоне приема розувастатина или аторvastатина сравнивали у 623 пациентов. Дозы обоих препаратов титровали с 20 до 80 мг/сут. На 18-й неделе лечения в группе розувастатина отмечалось более значительное снижение уровней ХС ЛПНП (-57,9 против -50,4%) с одновременным повышением ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (+12,4% против +2,9%), чем в группе аторvastатина [8].

Одной из наиболее многочисленных групп кардиологических больных, нуждающихся в проведении гиполипидемической терапии, являются пациенты с ИБС, характеризующиеся очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений (кардиальная смерть, инфаркты миокарда, инсульты). Достижение целевых уровней ХС ЛПНП – одна из основных задач ведения коронарных больных и, как правило, требует применения агрессивной статинотерапии. Крайне

важны данные, свидетельствующие о возможностях замедления и даже регрессии атеросклеротических изменений, связанных с применением статинотерапии. Лечение розувастатином в дозе 40 мг/сут на протяжении 24 мес способствовало снижению ХС ЛПНП на 53,3%, повышению ХС ЛПВП – на 14,7%, а также достоверному уменьшению объема атеросклеротической бляшки (интегральный показатель -6,8%; p<0,001) и увеличению минимального диаметра просвета сосудов в исследовании ASTEROID [9]. В нем участвовали 349 пациентов с коронарным атеросклерозом. Состояние коронарного русла оценивали с помощью метода внутрисосудистой эхографии. Аналогичные результаты были получены в сравнительном исследовании SATURN (количество участников, больных ИБС, – 1385). Терапия с использованием розувастатина и аторvastатина в оптимальных суточных дозах (40 и 80 мг/сут) способствовала достоверному регрессу коронарных атером [10]. Динамика показателей ХС ЛПНП и ХС ЛПВП была более значительной в группе розувастатина, как и процент больных, достигших целевых значений ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) – 72,1 против 56,1% соответственно (p<0,001). При этом частота побочных реакций при использовании розувастатина была несколько меньшей. Антиатеросклеротические свойства розувастатина наблюдались у лиц с проявлениями периферического атеросклероза в исследованиях METEOR [11] (оценка изменений толщины комплекса интима-медиа сонных артерий) и ORION [12] (динамика морфологии и состава бляшек в каротидных артериях). Визуализация бляшки в исследовании ORION осуществлялась с помощью метода ядерно-магнитного резонанса. Терапия розувастатином по 5 или 40 мг/сут длилась в среднем до двух лет. Пациенты-участники (n=43) имели умеренную гиперхолестеринемиию и хотя бы одну бляшку (16-79%) в сонных артериях. Под влиянием розувастатина отмечено значимое сокращение количества богатых липидами атером на 41,4% (p=0,05). Кроме того, наблюдалось достоверное увеличение количества фиброзной ткани, покрывающей бляшку, на 1,8±0,7% (p=0,02). Результаты ORION впервые продемонстрировали возможность качественного изменения атеромы в сонных артериях под влиянием лечения розувастатином. Практическое значение исследования заключается в том, что терапия даже небольшими дозами розувастатина (5 мг/сут) сопровождается уменьшением количества опасных, богатых липидами бляшек в сонных артериях, что важно для предупреждения развития ишемического инсульта.

Дестабилизация клинического состояния больного ИБС и развитие острого коронарного синдрома (ОКС) обусловлено нестабильностью атеросклеротической бляшки. Статистика реестра GRACE показала, что у пациентов, принимавших статины, исходы ОКС были более благоприятны. По данным Шведского регистра RIKS-HIA (более 19,5 тыс. пациентов в возрасте до 80 лет с ишемией миокарда (ИМ) без элевации сегмента ST), уровень смертности в течение года на фоне статинотерапии был значительно ниже, чем без применения этих препаратов. По результатам Кокрановского обзора 2011 года (18 исследований с участием >14 тыс. пациентов), отмечено достоверное снижение частоты развития нестабильной стенокардии при назначении статинов в течение 4 мес после предшествующего коронарного

события. Активное раннее применение статинов у больных с ОКС предупреждает развитие повторных эпизодов ИМ. Европейские руководства по лечению ОКС (2011), острого ИМ и острого ИМ с элевацией сегмента ST (2012) рассматривают статины как обязательный компонент медикаментозной терапии для всех пациентов при отсутствии противопоказаний [13]. Учитывая критически высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, важным критерием эффективности статинотерапии у этой категории больных является достижение целевых значений ХС ЛПНП, что зависит от выбора конкретных препаратов и их дозировок. Существуют данные об обоснованности максимально интенсивных режимов назначения статинов у больных с ОКС. В небольшом (n=110) обсервационном исследовании M. Shimojima et al. быстрое и выраженное снижение уровня ХС ЛПНП с 3,35 до 1,77 ммоль/л в течение 3 нед после развития ОКС способствовало существенному улучшению морфологических характеристик атеросклеротических бляшек и сопровождалось тенденцией к их стабилизации. В ходе многоцентрового проспективного открытого исследования LUNAR [14] у больных ОКС сравнивали гиполипидемическую эффективность разных дозировок (20 и 40 мг/сут) розувастатина и аторвастатина (80 мг/сут). Длительность наблюдения – 12 нед. Оказалось, что средняя доза розувастатина (20 мг) и максимальная доза аторвастатина (80 мг) в равной степени снижают ХС ЛПНП. Максимальная доза розувастатина (40 мг) по величине снижения уровня ХС ЛПНП достоверно превосходила аторвастатин. Более выраженной была и положительная динамика таких показателей, как концентрация аполипопротеина А1 (антиатерогенный фактор), соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП и апоВ/апоА1. Таким образом, розувастатин в оптимальной дозе может быть препаратом выбора у больных с очень высоким риском неблагоприятных исходов, например, в случае ОКС.

Подтверждена эффективность статинов в улучшении исходов у пациентов, которым выполнялись интервенционные вмешательства. В исследовании O. Ellen et al. (2005) показано, что розувастатин способствовал уменьшению зоны некроза миокарда после реперфузионного поражения. Данные K. Yun (2011) свидетельствуют о том, что назначение розувастатина в максимальных дозах перед ранней коронарной интервенцией у пациентов с ОКС в 3,7 раза (p=0,021) снижает относительный риск смерти и нефатального ИМ в течение последующего года наблюдения [15].

Наличие СД 2 типа, независимо от сопутствующего ССЗ, означает принадлежность пациента к группе очень высокого кардиоваскулярного риска, что определяет важность эффективного воздействия на все модифицируемые факторы риска, включая дислипидемию. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД на фоне применения первых статинов в исследованиях 4S, CARE, LIPID, HPS, CARDS составляло от 30 до 50% и было выше, чем у лиц без названной патологии. В соответствии с данными, полученными в крупных клинических исследованиях, для улучшения прогноза больных СД снижение ХС ЛПНП имеет даже большее значение, чем коррекция гликемии. Поэтому одним из главных критериев выбора препарата для этой категории больных является

гиполипидемическая мощность статина, которая обеспечила бы максимальный эффект на ранних этапах лечения. Более выраженное воздействие розувастатина по сравнению с аторвастатином на уровне ХС ЛПНП у больных СД были получены в исследованиях CORALL, ANDROMEDA, URANUS. Важным преимуществом розувастатина для этой категории больных является его способность повышать уровни антиатерогенных ХС ЛПВП, независимо от повышения дозы препарата в отличие от аторвастатина, увеличение дозы которого сопровождалось относительной потерей положительного влияния на ХС ЛПВП (исследование VOYAGER).

Целесообразность применения статинов для первичной профилактики кардиоваскулярных осложнений (т.е. у лиц, не имеющих ССЗ) – предмет серьезных дискуссий. Данные последних метаанализов, касающиеся этого вопроса, крайне противоречивы. В то же время результаты масштабного исследования JUPITER [16] продемонстрировали достоверное улучшение прогностических показателей на фоне приема 20 мг розувастатина у лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском, но без клинических проявлений атеросклероза. Предпосылкой для проведения такого исследования явились данные о том, что около половины всех кардиоваскулярных событий развиваются как первое проявление заболевания у лиц с невысоким уровнем холестерина. Поэтому встал вопрос о новых маркерах риска ССЗ. В качестве маркера для исследования JUPITER был выбран СРП. Его повышение в пределах >3 мг/дл ассоциируется с повышенным риском развития кардиоваскулярных осложнений, а снижение под влиянием статинотерапии сопровождается улучшением выживаемости больных ИБС, перенесших ОКС. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, включая снижение уровней СРП, известно как нелипидные или плейотропные эффекты статинов. Препараты также оказывают положительное воздействие на функцию эндотелия, что проявляется на фоне приема малых доз препаратов с первых месяцев лечения (D. Lefler et al., 2001). В исследовании JUPITER участвовали 17 802 человека из 26 стран мира с ХС ЛПНП <3,36 ммоль/л и уровнем СРП >2 мг/дл. Средний возраст участников составил 66 лет (60% мужчин, 40% женщин), средние показатели артериального давления – 134/80 мм рт. ст., общий ХС – 4,8 ммоль/л, СРБ – 4,2 мг/л. Признаки метаболического синдрома имели 40% участников, 15% – курили к моменту включения в исследование. Исследование было прекращено досрочно (средняя продолжительность наблюдения составила ~2 года) в связи с явными преимуществами активной статинотерапии. У больных, принимавших розувастатин, было отмечено достоверное снижение риска развития первичной конечной точки (ИМ, инсульт, реваскуляризация, госпитализация с нестабильной стенокардией, смерть от сердечно-сосудистых причин) на 44%; ИМ – на 54%; инсульта – на 48%; смерти от сердечно-сосудистых причин – на 47% и смерти от всех причин – на 20%. Снижение показателя смертности среди участников исследования было зарегистрировано после достижения уровней ХС ЛПНП <70 мг/дл и СРП <1 мг/л. Недавний дополнительный анализ результатов JUPITER [17] засвидетельствовал учащение случаев фибрилляции предсердий на фоне повышения уровня

СРП. Применение розувастатина по сравнению с плацебо сопровождалось 27% снижением частоты возникновения мерцательной аритмии.

Важным вопросом, учитывая необходимость постоянного приема гиполипидемической терапии, является безопасность и переносимость статинов, особенно при использовании высоких доз лекарственных средств [18]. Безопасность и переносимость розувастатина сравнимы с таковыми для других препаратов-статинов – аторвастатина, симвастатина и правастатина, что было показано в исследованиях с участием более 12 тыс. больных. Клинически значимые повышения уровней ферментов печени и креатинкиназы встречались нечасто – не более чем в 0,2% случаев, а миопатия среди пациентов, принимавших розувастатин в суточной дозе до 40 мг, имела место примерно в 0,03% случаев. При использовании розувастатина в дозе 5-40 мг не было зарегистрировано ни одного случая миопатии с рабдомиолизом. По данным Fernandes et al., применение розувастатина в максимальной дозе 80 мг/сут сопровождалось снижением ХС ЛПНП на 63%, при этом частота миопатий с повышением уровней креатинкиназы была наименьшей среди других статинов (правастатин, церивастатин, аторвастатин). Препарат хорошо переносился больными с СД. Например, в сравнительном исследовании ANDROMEDA с участием 509 пациентов отмечена выраженная гиполипидемическая активность розувастатина. При этом ни в одном случае не были зарегистрированы миопатия и повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), потребовавших отмены лечения. Исследования антиатерогенной эффективности розувастатина, METEOR, ORION и ASTEROID, продемонстрировали безопасность длительного приема высокой дозы препарата (40 мг/сут) и интенсивного снижения уровней ХС ЛПНП. В частности, в исследовании ASTEROID в течение 2 лет 72% больных достигли современных целевых уровней ХС ЛПНП <70 мг/дл (<1,8 ммоль/л), у 12% пациентов (n=57) этот показатель был менее 40 мг/дл, или 1,03 ммоль/л. При этом не было зарегистрировано ни одного случая значительного повышения активности АСТ (аспартатаминотрансферазы) и АЛТ, а также клинически значимых миопатий и рабдомиолиза.

С точки зрения безопасности розувастатина очень важным было исследование AURORA [19], посвященное изучению прогностических показателей (выживаемость и количество сердечно-сосудистых осложнений) при приеме препарата (10 мг/сут) больными с терминальной почечной недостаточностью, которые находились на регулярном гемодиализе. Исследование продолжалось 3,8 года, снижение ХС ЛПНП у больных в группе розувастатина по сравнению с исходными показателями составило 42,9%, триглицеридов – 16,2%, уровень ХС ЛПВП достоверно увеличился на 2,9%. Применение розувастатина не оказывало достоверного влияния на прогноз и риск сердечно-сосудистых осложнений (первичная конечная точка), но при этом переносимость терапии у этой очень тяжелой категории больных была хорошей. Аналогичные данные по переносимости и безопасности розувастатина были получены у диализных пациентов с СД и выраженной недостаточностью функции почек в исследовании 4D.

Таким образом, статины – незаменимая составляющая современной терапии больных с ССЗ и СД. Розувастатин является одним из самых мощных, эффективных и одновременно безопасных статинов, что обеспечивает возможность его использования для лечения большинства кардиологических пациентов высокого риска. Недавно в Украине появился новый генерический розувастатин европейского качества (производитель «Актавис Лтд.») – препарат Розарт. По основным фармакологическим характеристикам (в соответствии с существующими международными требованиями) Розарт биоэквивалентен оригинальному препарату, включая показатели АUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>. Показатели, дозы, способ и особенности применения Розарта также аналогичны оригинальному лекарственному средству. Розарт выпускается в различных дозировках – таблетки по 5, 10, 20, 40 мг в упаковках № 30 и № 90, что значительно облегчает подбор оптимальной терапевтической дозы и формы в различных клинических ситуациях. Немаловажным преимуществом Розарта является его ценовая доступность, что позволяет рекомендовать его широкому кругу пациентов.

#### Литература

1. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; V. 344. P. 1383-1389.
2. ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemias. *Europ Heart J.* 2011; 32: 1769-1818.
3. Rubba P., Marotta G., Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 343-352.
4. Gotto A.M. Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders 2001; 236 p.
5. Jones P., Davidson M., Stain E. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am Heart J.* 2003; 92: 152-160.
6. Schuster H., Barter P.J., Stender S. et al. Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I 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: 705-713.
7. Insull W., Jr., Ghali J.K., Hassman D.R. et al. SOLAR Study Group Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82: 543-550.
8. Stein E.A., Strutt K., Southworth H., Diggle P.J., Miller E. HeFH Study Group Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J. Cardiol.* 2003; 92: 1287-1293.
9. Ballantyne C.M., Raichlen J.S., Nicholls S.J. et al. ASTEROID Investigators Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atherosclerosis burden. *Circulation.* 2008; 117: 2458-2466.
10. Nicholls S., Ballantyne C., Barter P. et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J. Med.* 2011. nejm.org at AZ Library.
11. Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. et al. METEOR Study Group Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007; 297: 1344-1353.
12. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J.* 2008; 155: 584. e1-e8.
13. www.escardio.org/guidelines
14. Pitt B., Loscalzo J., Monyak J. et al. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (LUNAR study). *Am J. Cardiol.* 2012; 109(9): 1239-1246.
15. Шумаков В. Эффективность статинов в улучшении прогноза у пациентов с ИБС: основные и дополнительные свойства? – *Здоров'я України*, 2012; 35(282): 11.
16. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. The JUPITER Study Group Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J. Med.* 2008; 359 (2): 2195-2207.
17. Pena J., MacFadyen J., Glynn R., Ridker P. High sensitive C-reactive protein, statin therapy and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of JUPITER trial. *Europ Heart J.* 2012; 33: 531-537.
18. Shepherd J., Hunninghake D.B., Stein E.A. et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 882-888.
19. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., Holdaas H. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J. Med.* 2009; 360 (14): 1395-407.