



## Статинотерапия в режиме умеренной интенсивности. Вопросы эффективности и безопасности

Гоголашвили Н. Г.<sup>1,2</sup>

С учетом высокой заболеваемости и смертности, вызванной сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации, определение подходов к лекарственной терапии, способствующей снижению частоты развития осложнений и улучшению прогноза заболевания, приобретает все большее значение. Высокоинтенсивная статинотерапия — неотъемлемая часть терапии пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в то же время существует достаточно обширная когорта пациентов, которым оправдано назначение статинов в режиме умеренной интенсивности. В статье обсуждаются результаты исследования липидного профиля, клинические исходы, а также плейотропный эффект статинов, в частности, аторвастатина в режиме умеренной интенсивности.

**Ключевые слова:** статинотерапия, липидный профиль, плейотропный эффект.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Ф. В. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Гоголашвили Н. Г. — д.м.н., г.н.с., зав. кардиологическим отделением клиники, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5328-0910.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[gng1963@mail.ru](mailto:gng1963@mail.ru)

АГ — артериальная гипертензия, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 22.05.2023

Рецензия получена 19.06.2023

Принята к публикации 23.06.2023



**Для цитирования:** Гоголашвили Н. Г. Статинотерапия в режиме умеренной интенсивности. Вопросы эффективности и безопасности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5485. doi:10.15829/1560-4071-2023-5485. EDN WESQHI

## Moderate-intensity statin therapy. Efficacy and safety issues

Gogolashvili N. G.<sup>1,2</sup>

High rates of cardiovascular (CV) morbidity and mortality dictates the need to determine approaches to therapy that would reduce complications rate and improve patient's prognosis. High-intensity statin therapy is an integral part of the treatment of patients with high and very high cardiovascular risk. At the same time, there is a large cohort of patients who would benefit from moderate intensity statin therapy. In the present article we have summarized available data on hypolipidemic effects, pleiotropic effects and role of moderate intensity statin therapy, atorvastatin particularly, in reducing the risk of major adverse cardiac events.

**Keywords:** statin therapy, lipid profile, pleiotropic effects.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Research Institute of Medical Problems of the North — Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk; <sup>2</sup>V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Gogolashvili N. G. ORCID: 0000-0002-5328-0910.

Corresponding author: [gng1963@mail.ru](mailto:gng1963@mail.ru)

**Received:** 22.05.2023 **Revision Received:** 19.06.2023 **Accepted:** 23.06.2023

**For citation:** Gogolashvili N. G. Moderate-intensity statin therapy. Efficacy and safety issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5485. doi:10.15829/1560-4071-2023-5485. EDN WESQHI

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всех развитых странах мира. Так, в 2019г, согласно данным ВОЗ, от ССЗ умерло ~18 млн человек, что составило треть (32%) от всех случаев смерти в мире<sup>1</sup>. Данная проблема крайне актуальна для Российской Федерации, относящейся к странам с высоким сер-

дечно-сосудистым риском. Несмотря на последовательное снижение смертности от ССЗ в последние годы, в сравнении с другими развитыми странами этот показатель сохраняется на высоком уровне, составив в 2018г по данным Росстата 583,1 случая на 100 тыс. населения [1].

Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования атеросклеротических ССЗ (АССЗ), наряду с артериальной гипертензией (АГ), являются нарушения липидного обмена — дислипидемии (ДЛП).

<sup>1</sup> World Health Organisation. Cardiovascular Diseases. 2021. (Electronic resource.) URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (access date: 25.12.2021).

Эффективное лечение АГ и ДЛП, а также коррекция других значимых факторов риска — залог успеха в борьбе с АССЗ [2].

В лечении ДЛП препаратами первого выбора в данный момент являются статины, показавшие свою высокую эффективность как в первичной, так и во вторичной профилактике АССЗ [3-5]. Одним из наиболее изученных и широко применяемых в современной клинической практике статинов является аторвастатин, обладающий мощным гиполипидемическим эффектом и отличающийся высокой безопасностью [6-9].

Современными клиническими рекомендациями предусматриваются различные режимы терапии статинами в отдельных клинических ситуациях. Если у пациентов с АССЗ, других пациентов очень высокого и высокого риска (сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП) и т.д.) рекомендуется назначение статинов в режиме высокой интенсивности (аторвастатин 40-80 мг/сут. или розувастатин 20-40 мг/сут.), то у пациентов без АССЗ, в т.ч. у достаточно большой части пациентов с АГ, может быть широко использован режим умеренной интенсивности терапии статинами, в частности аторвастатином в дозах 10-20 мг/сут. [10-12]. Кроме того, необходимо отметить, что использование умеренно интенсивных режимов приема статинов (с целью снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) на 30-50%) считают обоснованным у лиц, которые не переносят интенсивного режима терапии статинами, или у больных СД, у которых риск осложнения ССЗ, связанный с атеросклерозом, в течение 10 лет составляет <7,5%. Кроме того, умеренный режим приема статинов рекомендуется во всех случаях лицам старше 75 лет [13]. Данная статья посвящена анализу данных об эффективности и безопасности терапии аторвастатином в режиме умеренной интенсивности.

#### Исследования по влиянию на липидный профиль

На данный момент выполнено большое количество исследований, в которых оценивался гиполипидемический эффект аторвастатина, в т.ч. в дозах 10-20 мг/сут. В одном из первых клинических испытаний аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снизил уровень ХС-ЛНП на 41%, в дозе 20 мг/сут. на 44,3% от исходного уровня [14]. В рамках исследования CHALLENGE [15] аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снизил уровень ХС-ЛНП на 37,1%, а в исследовании PULSAR [16] аторвастатин в дозе 20 мг/сут. снизил значение этого показателя на 42,7% от исходного уровня. Близкие результаты показали обсуждаемые дозы аторвастатина и в исследовании STELLAR: аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снизил уровень ХС-ЛНП на 36,8%, в дозе 20 мг/сут. на 42,6% от исходного уровня. Одновременно обе дозы аторваста-

тина значительно снижали уровень триглицеридов: на 20% и 22,6%, соответственно [17].

Большое количество исследований, проведенных с аторвастатином, позволило выполнить целый ряд метаанализов, в которых оценивалось влияние этого препарата на липидный профиль пациентов.

По данным крупного метаанализа, включившего в себя результаты 164 рандомизированных клинических исследований, аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снижал уровень ХС-ЛНП на 37%, в дозе 20 мг/сут. на 43% от исходного уровня [18].

Аналогичные результаты были получены в ходе другого крупного метаанализа, объединившего данные 75 рандомизированных клинических исследований, в ходе которых проводились прямые сравнения отдельных статинов: аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снижал уровень ХС-ЛНП в диапазоне 30-40%, в дозе 20 мг/сут. >40% от исходного уровня [19].

По данным Кокрановского обзора [20], аторвастатин в дозах 10-20 мг/сут. снижает уровень ХС-ЛНП на 31,7 и 42,3%, что соответствует целям терапии статинами в режиме умеренной интенсивности [10-12]. Кроме того, аторвастатин в этих же дозах повышал уровень холестерина липопротеинов высокой плотности на 4,66% и 3,69%, снижал уровень триглицеридов на 20% и 22,6%, соответственно.

Аналогичные результаты были получены и в более поздних анализах [21].

#### Плейотропный эффект статинов

Существуют опубликованные данные о дозозависимом плейотропном эффекте статинов, в т.ч. аторвастатина [22]. В целом ряде клинических исследований и метаанализов продемонстрировано значимое противовоспалительное действие его в дозе 10-20 мг/сут. Так, по данным Vonnet J, et al., на фоне терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут. отмечалось снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 35,9% через 5 нед. и на 34,8% через 26 нед. от начала исследования. Аторвастатин 10 мг/сут. в этом исследовании продемонстрировал выраженный и устойчивый противовоспалительный эффект [23]. Схожие результаты были показаны также в группах пациентов с ДЛП и острым коронарным синдромом (ОКС), инфарктом миокарда (ИМ) и СД 2 типа [24-27].

В ряде метаанализов было показано благоприятное влияние терапии статинами на состояние сосудистой стенки. Так, по данным метаанализа Sahebkar A, et al., на фоне терапии статинами отмечалось значимое снижение индекса аугментации в аорте: взвешенная разница средних (WMD): -2,40%, 95% доверительный интервал (ДИ): -4,59 — -0,21,  $p=0,032$  [28]. По данным другого крупного метаанализа, на фоне терапии статинами отмечалось достоверное снижение скорости пульсовой волны в аорте (стандартизованная средняя разница: 2,31 м/с, 95% ДИ: 1,15-3,47) [29].

На данный момент выполнено большое количество исследований, в которых убедительно продемонстрирована возможность статинов замедлять прогрессирование и даже вызывать регресс атеросклероза в различных сосудистых бассейнах, в т.ч. в коронарных артериях. В большинстве таких исследований те или иные статины использовались в режиме высокой интенсивности [30–32]. Именно режимы высокой интенсивности показали максимальную эффективность в отношении регресса атеросклероза по данным отдельных метаанализов [33].

В то же время мы располагаем результатами ряда исследований, в которых было показано, что аторвастатин способен эффективно замедлять прогрессирование атеросклероза и даже вызывать регресс объема атеросклеротической бляшки в режиме умеренной интенсивности.

Так, терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут. в сравнении с плацебо у пациентов с ОКС в течение 6 мес., по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий, привела к достоверному уменьшению объема атеромы на 13,1%, в то время как в контрольной группе отмечалось увеличение объема атеромы на 8,7%, ( $p < 0,0001$ ) [34]. Matsushita K, et al. с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий оценили влияние терапии 4 различными статинами (аторвастатин 20 мг/сут., питавастатин 4 мг/сут., правастатин 10 мг/сут., флувастатин 30 мг/сут.) в течение 10 мес. на объем атеросклеротической бляшки у 102 пациентов с ОКС. Значимое уменьшение объема атеросклеротической бляшки отмечалось в группах аторвастатина и питавастатина. При этом эффект аторвастатина был более выраженным (среднее процентное изменение объема составило  $-11,1\%$ ,  $p < 0,05$  в сравнении с исходным, в группе питавастатина только  $-8,1\%$ ) [35].

Использование в отдельных исследованиях еще одного высокоинформативного метода визуализации атеросклероза — оптической когерентной томографии, показало возможности аторвастатина улучшать структуру атеросклеротической бляшки. Так, по данным Komukai K, et al. [36], терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут. у пациентов с нестабильной стенокардией на протяжении 12 мес. привела к достоверному увеличению толщины фиброзной покрышки на 69% ( $p < 0,001$ ) и значимому уменьшению липидной дуги на 27% ( $p < 0,001$ ).

По результатам метаанализа Ozaki Y, et al. (9 исследований, 341 пациент, визуализация атеросклероза методом оптической когерентной томографии), статины значимо увеличивали толщину фиброзной покрышки (изменение среднего значения 67,72 (95% ДИ: 51,38–84,07) и уменьшали размер липидной дуги  $-31,5$  (95% ДИ:  $-37,96$  —  $-25,05$ ). Анализ эффектов отдельных статинов показал, что аторвастатин в дозе

20 мг/сут. достоверно увеличивал толщину фиброзной покрышки (изменение среднего значения 58,91 (95% ДИ: 43,23–74,59) и достоверно уменьшал размер липидной дуги  $-37,43$  (95% ДИ:  $-48,16$  —  $-26,71$ ) [37].

#### Исследования по влиянию на клинические исходы

Возможности аторвастатина снижать риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий активно изучались в течение последних 25 лет как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими статинами [38, 39]. Большое количество исследований было проведено в группах пациентов с различными АССЗ [40–44]. Но поскольку в этих исследованиях, как правило, использовались высокие дозы аторвастатина (40–80 мг/сут.), относящиеся к режиму высокой интенсивности, то в данной публикации результаты последних не обсуждаются.

Наиболее значимые исследования с аторвастатином в режиме умеренной интенсивности были проведены у пациентов без АССЗ.

Исследование CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) было выполнено у пациентов с СД 2 типа без АССЗ. В исследование было включено 2838 пациентов, рандомизированных к приему аторвастатина в дозе 10 мг/сут. (1428 пациентов) и к приему плацебо (1410 пациентов). Исходный уровень ХС-ЛНП не превышал 4,14 ммоль/л. Частота первичной конечной точки (наступление одного из событий: смерть от ишемической болезни сердца, нефатальный ИМ, успешная реанимация, госпитализация с нестабильной стенокардией, мозговой инсульт (МИ), реваскуляризация) достоверно реже отмечалась в группе аторвастатина (5,8%), по сравнению с группой плацебо (9,0%) ( $p = 0,001$ ). Одновременно у пациентов, рандомизированных к приему аторвастатина, наблюдалось значимое снижение риска развития МИ — на 48% и острых коронарных событий — на 36%. Эффект аторвастатина не зависел от исходного уровня ХС-ЛНП: достоверное снижение частоты первичной конечной точки наблюдалось как в группе пациентов с уровнем ХС-ЛНП  $\geq 3,06$  ммоль/л, так и в группе с уровнем ХС-ЛНП  $< 3,06$  ммоль/л [45].

Необходимо также упомянуть результаты одного из вторичных анализов исследования CARDS, в котором оценивался эффект аторвастатина в сравнении с плацебо на функцию почек.

ХБП в этом исследовании верифицировалась на основании расчетного значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и исходно отмечалась у 34% пациентов.

Аторвастатин в дозе 10 мг/сут. увеличивал СКФ в среднем на 0,18 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год (95% ДИ: 0,04–0,32;  $p = 0,01$ ). В группе больных с исходной альбуминурией на фоне терапии аторвастатином отмечалось уменьшение скорости снижения СКФ на 0,38 мл/

мин/1,73 м<sup>2</sup> в год (95% ДИ: 0,04-0,72; p=0,03). Таким образом, был продемонстрирован нефропротективный эффект аторвастатина в дозе 10 мг/сут. против плацебо. Необходимо также отметить, что аторвастатин достоверно снижал частоту первичной конечной точки как у пациентов с ХБП: отношение рисков (ОР) 0,57 (95% ДИ: 0,35-0,94, p=0,02), — так и у пациентов с сохранной функцией почек: ОР 0,65 (95% ДИ: 0,46-0,90, p=0,01) [46].

Одним из наиболее значимых исследований, проведенных с аторвастатином в режиме умеренной интенсивности (10 мг/сут.), является исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), состоявшее из двух ветвей. Первая, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), в рамках которой у 19257 пациентов с АГ изучалась сравнительная эффективность двух режимов гипотензивной терапии (бета-адреноблокатор атенолол и диуретик бендрофлуметиазид против антагониста кальция амлодипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла). Вторая, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), в ходе которой 10305 пациентов (из 19257 включенных в ASCOT-BPLA) были рандомизированы к приему аторвастатина (10 мг/сут.) или плацебо [47].

Гиполипидемическая ветвь исследования ASCOT (ASCOT-LLA) была прекращена досрочно ввиду очевидных преимуществ аторвастатина 10 мг/сут. против плацебо, медиана наблюдения составила 3,3 года. На момент прекращения данной ветви ASCOT уровень ХС-ЛНП в группе аторвастатина снизился на 1,02 ммоль/л в сравнении с плацебо. Одновременно терапия аторвастатином привела к достоверному снижению частоты первичной конечной точки (нефатальный ИМ и смерть от ишемической болезни сердца) на 64%: ОР 0,64; 95% ДИ: 0,50-0,83; p=0,0005. Значимо снижалась и частота целого ряда вторичных конечных точек. На 29% снизился риск всех коронарных событий (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,59-0,85; p=0,0005), на 38% риск развития ИМ (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,47-0,81, p=0,0005), на 27% риск фатальных и нефатальных МИ (ОР 0,73; 95% ДИ: 0,56-0,96, p=0,024). Терапия аторвастатином не приводила к увеличению риска нежелательных событий и хорошо переносилась большинством пациентов [48].

Проведенный *post hoc* анализ ASCOT-LLA показал быстрый и устойчивый эффект от терапии аторвастатином. Уже к через 3 мес. терапии частота первичной конечной точки в группе аторвастатина достоверно снизилась в сравнении с плацебо: 0,14% и 0,41%, соответственно (ОР 0,33; 95% ДИ: 0,14-0,78, p=0,008). Данное преимущество аторвастатина сохранялось до конца исследования [49].

Результаты гипотензивной ветви ASCOT (ASCOT-BPLA) были опубликованы на 2 года позже, медиана наблюдения в этой ветви составила 5,5 года. Оба режима терапии показали значимое снижение систолического и диастолического артериального давления, но в группе пациентов, получавших амлодипин и периндоприл, гипотензивный эффект был более выражен, чем в группе атенолола и бендрофлуметиазида: разница средних значений составила для систолического АД 2,7 мм рт.ст., для диастолического 1,9 мм рт.ст., p<0,001 в обоих случаях. В этой же группе отмечалась тенденция к снижению первичной конечной точки на 10% (ОР 0,90; 95% ДИ: 0,79-1,02), однако достоверных различий между группами не наблюдалось (p=0,1052). В то же время в группе пациентов, получавших амлодипин и периндоприл отмечалось достоверное снижение рисков развития подавляющего большинства вторичных конечных точек, в т.ч. сердечно-сосудистой смертности на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,65-0,90, p=0,001), а также общей смертности на 11% (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,81-0,99, p=0,0247). Все это позволило авторам исследования сделать вывод о превосходстве режима терапии амлодипин и периндоприл (как представителей "новых" классов гипотензивных препаратов на момент проведения исследования) над режимом терапии бета-адреноблокатор и диуретик [50].

По результатам обеих ветвей исследования ASCOT были выполнены крайне интересные и важные анализы, в которых была оценена эффективность терапии аторвастатином на фоне различных режимов гипотензивной терапии [51, 52].

Первый такой анализ был выполнен на момент окончания гиполипидемической ветви ASCOT. Оказалось, что терапия аторвастатином в сравнении с плацебо у пациентов, рандомизированных к комбинации амлодипин и периндоприл, приводила к достоверному снижению риска возникновения первичной конечной точки на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ: 0,32-0,69, p<0,0001), а у пациентов, рандомизированных к приему атенолола и бендрофлуметиазида, отмечалась только тенденция к снижению риска на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,60-1,17, p=0,30). Результаты этого анализа показали большую эффективность аторвастатина в комбинации с амлодипином и периндоприлом, чем в комбинации с атенололом и бендрофлуметиазидом [51].

Аналогичный анализ был выполнен и после завершения гипотензивной ветви ASCOT и завершения программы в целом. В данном анализе оценивался эффект аторвастатина на фоне различных режимов гипотензивной терапии с учетом тех клинических исходов, которые состоялись с момента завершения ASCOT-LLA до завершения программы ASCOT, а также с учетом изменений в приеме статинов участ-



никами ASCOT-LLA. Так, после завершения гиполлипидемической ветви только 67% пациентов, изначально рандомизированных к аторвастатину, продолжили прием статинов (63% принимали аторвастатин), в группе плацебо у 63% пациентов терапия статинами была инициирована (56% принимали аторвастатин).

Как и в предыдущем анализе, терапия аторвастатином в сравнении с плацебо у пациентов, рандомизированных к комбинации амлодипина и периндоприла, приводила к выраженному снижению риска возникновения первичной конечной точки, на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ: 0,40-0,72,  $p < 0,0001$ ), а также к достоверному снижению риска сердечно-сосудистой и общей смертности: на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,47-0,96,  $p = 0,0264$ ) и 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,66-0,98,  $p = 0,0292$ ), соответственно. В рамках этого анализа была произведена также оценка эффективности комбинации аторвастатин плюс амлодипин и периндоприл против плацебо аторвастатина плюс атенолол и бендрофлуметиазид как на момент окончания ASCOT-LLA, так и на момент окончания исследования ASCOT в целом. Результаты, полученные в ходе этого анализа, показали полное превосходство комбинации аторвастатин плюс амлодипин и периндоприл. Риск возникновения первичной конечной точки снизился на момент окончания ASCOT-LLA на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ: 0,37-0,79,  $p = 0,0013$ ), на момент окончания ASCOT на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,39-0,70,  $p < 0,0001$ ). Также достоверно снижались риски возникновения подавляющего количества вторичных конечных точек, включая сердечно-сосудистую и общую смертность [52]. Результаты этого анализа представляются крайне важными для клинической практики, поскольку позволяют создавать дополнительную мотивацию для врачей в пользу рационального выбора препаратов для коррекции АГ и ДЛП.

В 2018г были опубликованы результаты исследования ASCOT Legacy, в ходе которого были изучены частота и причины летальных исходов у 8580 пациентов — участников исследования ASCOT из Великобритании. Медиана наблюдения составила 10,7 года после окончания ASCOT-BPLA, 13,2 года после окончания ASCOT-LLA и 15,7 лет в целом. На момент окончания срока наблюдения в группе пациентов, получавших амлодипин и периндоприл, на 29% снизился риск смерти от инсульта (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,53-0,97,  $p = 0,0305$ ), а в группе пациентов, рандомизированных в ASCOT-LLA к приему аторвастатина, отмечалось снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,72-0,99,  $p = 0,0395$ ) [53]. Таким образом, режимы терапии, основанные на приеме амлодипин плюс периндоприл с аторвастатином даже через 16 лет от начала иссле-

дования показывали снижение риска смерти от отдельных причин.

#### **Безопасность аторвастатина в режиме умеренной интенсивности**

Аторвастатин в дозах 10-20 мг/сут. продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

По данным крупного анализа Newman C, et al., прием аторвастатина в дозе 10 мг/сут. показывал сопоставимую частоту побочных явлений с плацебо. Процент пациентов, имевших 1 и более побочное явление, был сопоставим между группами. Миалгия, ассоциированная с лечением, отмечалась в 1,4% в группе аторвастатина и в 0,7% случаев в группе плацебо. Повышение трансаминаз выше 3 верхних пределов нормы было зарегистрировано в 0,1% и 0,2% случаев, соответственно. Не наблюдалось случаев рабдомиолиза [54].

В ходе крупного метаанализа Yebou HG, et al. изучалась эффективность и безопасность статинов в исследованиях по первичной профилактике, в которых, как правило, используются режимы умеренной интенсивности. По результатам данного метаанализа статины эффективно снижали риски сердечно-сосудистой смерти, общей смертности и отдельных клинических исходов у пациентов без АССЗ. Наиболее эффективными при этом оказались аторвастатин и розувастатин, но аторвастатин показал лучший профиль безопасности [55].

В рандомизированном двойном слепом исследовании Herrett E, et al. оценивалась частота возникновения мышечных симптомов на фоне приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут. у 200 пациентов с ранее состоявшейся отменой статинов из-за данного побочного эффекта. Участники были рандомизированы на 6 двойных слепых периодов лечения (по 2 мес. каждый) аторвастатином 20 мг/сут. или плацебо. Выраженность мышечных симптомов оценивали по аналоговой шкале в ходе каждого периода. В результате этого исследования не было обнаружено различий в выраженности мышечных симптомов между аторвастатином 20 мг/сут. и плацебо (разница средних между аторвастатином и плацебо: -0,11, 95% ДИ: -0,36 — 0,14;  $P = 0,40$ ) [56].

Кроме того, важно отметить, что риск развития СД 2 типа выше на фоне назначения высокоинтенсивной по сравнению с умеренно интенсивной статинотерапией [57].

Таким образом, применение аторвастатина в дозе 10-20 мг/сут. характеризуется не только ожидаемой гиполлипидемической эффективностью и значимым влиянием на снижение рисков серьезных сердечно-сосудистых исходов, но и благоприятным побочным эффектом. Кроме того, важно отметить, что статинотерапия в режиме умеренной интенсивности характеризуется более благоприятным профи-

лем безопасности по сравнению с назначением статинов в высоких дозах.

### Аторвастатин в режиме умеренной интенсивности и концепция полипилл

В последние годы активно развивается концепция "полипилл" — таблетки, в состав которой входит несколько препаратов, направленных на коррекцию различных факторов риска АССЗ [58].

В ряде исследований было показано улучшение приверженности к терапии при использовании полипиллов [59–61], а также возможность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с обычным лечением [61–63].

Ввиду того, что эффективное лечение ДЛП у пациентов с АГ относится к числу приоритетных задач [2, 64], создание и широкое использование полипиллов, содержащих препараты, направленные на лечение АГ и ДЛП, крайне актуально. Клинические исследования таких полипиллов показали не только возможность последних более эффективно контролировать АД и снижать уровень ХС-ЛНП, но и снижать риски нежелательных сердечно-сосудистых

событий в сравнении с использованием свободных комбинаций [64, 65].

За последний год в нашей стране был зарегистрирован и стал доступен для назначения полипилл Липертанс® ("Лаборатории Сервье, Франция"). Данный полипилл представляет собой фиксированную комбинацию аторвастатина, амлодипина, периндоприла. В Российской Федерации на данный момент Липертанс® доступен в трёх дозировках: амлодипин 5 мг/аторвастатин 10 мг/периндоприла аргинин 5 мг; амлодипин 5 мг/аторвастатин 20 мг/периндоприла аргинин 5 мг; амлодипин 5 мг/аторвастатин 20 мг/периндоприла аргинин 10 мг. Таким образом, во всех трёх формах аторвастатин представлен в дозах, соответствующих режиму умеренной интенсивности.

Данная комбинация была изучена в отдельных исследованиях и показала высокую эффективность как в отношении контроля АД, так и снижения уровня ХС-ЛНП [66, 67].

**Отношения и деятельность:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Healthcare in Russia 2019. Statistical Book. Moscow: Rosstat, 2019. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. с. 200. ISBN: 978-5-89476-470-2.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, 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):581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
- Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10263):1637-43. doi:10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
- Sergienko IV, Prus YuA. Statins: treatment duration and cardiovascular risk reduction. *RMJ*. 2021;1:25-8. (In Russ.) Сергиенко И. В., Прус Ю. А. Статины — длительность приема и снижение сердечно-сосудистого риска. *PMJ*. 2021;1:25-8.
- Polikarpov LS, Khamnagadaev II, Prakhin EI, et al. Nutrition and the peculiarities of atherosclerosis development in children and adults of the North. *The Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;30(6):129-35. (In Russ.) Поликарпов Л. С., Хамнагадаев И. И., Прахин Е. И. и др. Питание и особенности развития атеросклероза у детей и взрослых жителей Севера. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010;30(6):129-35.
- Gogolashvili NG, Yaskevich RA. Effectiveness of lipid lowering therapy in outpatients with coronary artery disease living in a large industrial center of Eastern Siberia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3135. (In Russ.) Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3135. doi:10.15829/1728-8800-2021-3135.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. 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.) 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.
- Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK et al. US Preventive Services Task Force; Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(8):746-53. doi:10.1001/jama.2022.13044.
- Yezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
- 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-Co-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995;15:678-82. doi:10.1161/01.ATV.15.5.678.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD008226. doi:10.1002/14651858.CD008226.pub3.
- Hodkinson A, Tsimpida D, Kontopantelis E, et al. Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e067731. doi:10.1136/bmj-2021-067731.

22. Fujita M, Morimoto T, Ikemoto M, et al. Dose-dependency in pleiotropic effects of atorvastatin. *Int J Angiol*. 2007;16(3):89-91.
23. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, et al. 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.
24. Grigoropoulou P, Tentolouris A, Eleftheriadou I, et al. Effect of 12-month intervention with low-dose atorvastatin on pulse wave velocity in subjects with type 2 diabetes and dyslipidaemia. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(1):38-46. doi:10.1177/1479164118805320.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Sahebkar A, Pecin I, Tedeschi-Reiner E, et al. Effects of statin therapy on augmentation index as a measure of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;212:160-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.010.
29. 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.
30. Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, et al. Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *Biomed Res Int*. 2021;2021:5548310. doi:10.1155/2021/5548310.
31. 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.
32. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PH, 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.
33. 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.
34. 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. doi:10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A4.
35. 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.
36. 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.
37. Ozaki Y, Garcia-Garcia HM, Beyene SS, et al. Effect of Statin Therapy on Fibrous Cap Thickness in Coronary Plaque on Optical Coherence Tomography — Review and Meta-Analysis. *Circ J*. 2019;83(7):1480-8. doi:10.1253/circj.CJ-18-1376.
38. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Serebruany 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.
39. Gogolashvili NG. Atorvastatin — 20 years in the struggle for life. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):134-49. (In Russ.) Гоголашвили Н.Г. Аторвастатин — 20 лет в борьбе за жизнь. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):134-49. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-134-149.
40. 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.
41. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35. doi:10.1056/NEJMoa050461.
42. 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.
43. Gogolashvili NG. Statins and percutaneous coronary intervention. Focus on atorvastatin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):438-43. (In Russ.) Гоголашвили Н.Г. Статины и чрескожные коронарные вмешательства. Фокус на аторвастатин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(4):438-43.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*. 2001;6:1139-47. doi:10.1097/00004872-200106000-00020.
48. 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.
49. 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.
50. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)61785-1.
51. Sever P, Dahlof B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006;24:2982-8. doi:10.1093/eurheartj/ehl403.
52. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens*. 2009;27(5):947-54. doi:10.1097/HJH.0b013e328326cb1a.
53. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10153):1127-37. doi:10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
54. 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.2005.07.018.
55. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhann MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019;210:18-28. doi:10.1016/j.ahj.2018.12.007.
56. Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021;372:n135. doi:10.1136/bmj.n135.
57. Ko MJ, Jo AJ, Kim YJ, et al. Time- and Dose-Dependent Association of Statin Use With risk of Clinically Relevant New-Onset Diabetes Mellitus in Primary Prevention: A Nationwide Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011320.
58. Chow CK, Meng Q. Polypills for primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(10):602-11. doi:10.1038/s41569-019-0209-y.
59. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.021.
60. Patel A, Cass A, Peiris D, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:920-30. doi:10.1177/2047487314530382.
61. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2014;348:g3318. doi:10.1136/bmj.g3318.
62. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:1133-46. doi:10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
63. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022;387(11):967-77. doi:10.1056/NEJMoa2208275.
64. Mohamed MG, Osman M, Kheiri B, et al. Polypill for cardiovascular disease prevention: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2022;360:91-8. doi:10.1016/j.ijcard.2022.04.085.
65. Borghi C, Fogacci F, Agnoletti D, Cicero AFG. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(3):221-30. doi:10.1007/s40292-022-00507-8.
66. Dézsi CA. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: A subgroup analysis from the PAPA-CAD study. *J Int Med Res*. 2018;46(5):1902-9. doi:10.1177/0300060518760158.
67. Simon A, Dézsi CA. Treatment of hypertensive and hypercholesterolaemic patients with the triple fixed combination of atorvastatin, perindopril and amlodipine: the results of the CORAL Study. *Adv Ther*. 2019;36(8):2010-20. doi:10.1007/s12325-019-01002-8.