

Комплаенс больных, получающих гиполипидемическую терапию

К.Г. Гуревич¹, Ю.Б. Белоусов²

- ¹ — Кафедра ЮНЕСКО при МГМСУ «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», г. Москва
² — Кафедра клинической фармакологии и фармакокинетики, Российский государственный медицинский университет, г. Москва

*Термин **комплаенс** можно определить как соблюдение режима приема лекарственного препарата пациентом. На комплаенс влияют как нежелательные реакции на препарат, так и необходимость изменять свое поведение или привычки при проведении терапии. Анализ уровня комплаенса проводится на основании специальных опросников для пациентов. При расчете величины комплаенса основным критерием является соблюдение правильного режима приема препарата, однако могут использоваться и другие показатели: необходимость придерживаться определенной диеты или образа жизни на фоне проводимой терапии, частота возникновения нежелательных реакции, стоимость основного лечения и лечения нежелательных реакций и т.д.*

Принято считать, что при лечении с высоким уровнем комплаенса пациенты принимают препарат строго в указанное время более чем в 80% случаев. При лечении со средними значениями комплаенса пациенты следуют строго указанному времени в 20-80% случаев. При низком уровне комплаенса пациенты это происходит в строго указанное время - менее чем в 20% случаев [1]. При лечении с низким уровнем комплаенса пациенты необоснованно отказываются от лечения, что вызывает утяжеление характера течения заболевания, развитие его осложнений. Так, в США ежегодно регистрируется до 125 тыс. случаев коронарной смерти, которые можно было бы предотвратить при условии правильного соблюдения пациентами предписанных режимов лекарственной терапии [2].

Несмотря на то, что многоцентровые плацебо-контролируемые исследования доказали способность гиполипидемической терапии оказывать положительное влияние на снижение риска коронарной смерти, показано, что гиполипидемическая терапия характеризуется средним и низким уровнем комплаенса. COMPLAENС липидоснижающих препаратов убывает в следующей последовательности: статины, фибраты, секвестранты желчных кислот и ниацин. Расчеты показывают, что если бы пациенты принимали гиполипидемические препараты в строгом соответствии с указаниями врача, то это позволило бы предотвратить 10-12% случаев коронарной смерти [1].

Так, в West of Scotland Coronary Prevention Study изучалась эффективность приема правастатина у 4902 пациентов с гиперлипидемией. У пациентов, соблюдавших рекомендации врача, риск коронарной смерти снизился на 37%, а инфаркта миокарда — на 38%. Среди пациентов, не соблюдавших рекомендации врача, соответствующие цифры составили 32 и 31%.

Кроме того, существенно возросли расходы, связанные с дополнительным лечением больных, не соблюдавших врачебные рекомендации: в 63% случаев им пришлось проводить операции по восстановлению нормального кровотока. У пациентов, соблюдавших врачебные рекомендации, эти операции потребовались в 54% случаев [3].

Среди пациентов, принимавших гемфиброзил в 93% случаев, предписанных врачом, снижение риска коронарной смерти составило 48,7%. При условии соблюдения режима приема препарата, т.е. при комплаенсе в 85-93%, риск коронарной смерти уменьшался на 41,7%; в 69-85% — на 27,8; менее чем в 69% — на 13,9%. Уменьшение комплаенса сопровождалось снижением стоимости гиполипидемической терапии и непропорциональным увеличением стоимости лечения ее осложнений [4].

7,4-летнее наблюдение за 3806 пациентами, получавшими холестирамин, выявило, что среди лиц, соблюдавших врачебные рекомендации, наблюдаются достоверные позитивные изменения липидного спектра крови, тогда как среди пациентов, не выполнявших рекомендации врача, эффект холестирамина оказался сравнимым с таковым у плацебо [5]. Сходные результаты были получены в ходе 5-летнего наблюдения за 2789 пациентами, принимавшими клофибрат. Среди лиц, соблюдавших врачебные рекомендации в 80% и более случаев обнаружено достоверное снижение риска коронарной смерти и благоприятное влияние препарата на липидный спектр крови. У пациентов, обычно не выполнявших рекомендации врача, эффекты препарата и плацебо оказались сравнимы [6].

Как было отмечено выше, гиполипидемическая терапия характеризуется невысоким уровнем комплаенса. Среди причин отказа от гиполипидемической тера-

пии первое место занимают побочные эффекты лекарственных препаратов. Необходимо отметить, что гиперлипидемия и дислипидемия обычно протекают бессимптомно; симптомы появляются лишь при развитии осложнений. Поэтому изначально пациенты не уверены в необходимости соответствующей терапии, а любую нежелательную реакцию при проведении фармакотерапии могут воспринять крайне негативно [7].

Секвестраты желчных кислот, фибраты и ниацин характеризуются крайне плохой переносимостью. Секвестраты желчных кислот вызывают целый комплекс гастро-интестинальных симптомов, включающих в себя запоры и диарею, кишечные колики, вздутие живота, тошноту, изжогу, панкреатит и др. При длительном применении они могут негативно сказываться на обмене жирорастворимых витаминов. Фибраты также могут вызывать гастро-интестинальные симптомы. Кроме того, они могут влиять на кроветворение, нормальное функционирование печени и почек. Ниацин потенциально гепатотоксичен и оказывает выраженное вазодилатирующее действие. Поэтому в последние годы для гиполипидемической терапии в основном используются статины, которые характеризуются наименьшим числом нежелательных реакций.

Однако и с применением статинов комплаенс гиполипидемической терапии существенно не возрос. Отсутствие симптоматики гиперлипидемии приводит к тому, что многие пациенты не готовы платить за свое лечение. Поэтому стоимость статинов является одним из факторов, лимитирующим комплаенс гиполипидемической терапии [8]. Кроме того, выявленное статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности под влиянием приема статинов нивелируется увеличением смертности от других причин [9]. Однако целесообразность достижения низкого уровня холестерина подтверждена результатами крупномасштабных исследований, в которых оценивались клинические и ангиографические конечные итоги лечения [10]. Кроме того, при анализе 5 основных клинических исследований ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (4S [11], CARE [12], WOSCOPS [31], LIPID [13] и AFCAPS/Tex CAPS [14]) не выявлено увеличения частоты злокачественных опухолей или суицидальных попыток.

Как и все другие лекарственные средства, метаболизирующиеся в печени, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут оказывать неблагоприятное воздействие на ее функцию, в частности вызывать холестатические изменения или повышение активности аминотрансфераз. Критерием гепатотоксичности принято считать повышение активности аминотрансфераз более чем в 3 раза по сравнению с нормальным уровнем при двух измерениях подряд. В большинстве случаев эти нарушения возникают в первые три месяца лечения.

Хотя ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы различаются по степени накопления в печени, выраженность дисфункции этого органа при использовании различных представителей данной группы при проведении

клинических исследований оказалась сопоставимой. Так, в 5-летнем исследовании ловастатина, включившем 745 пациентов с выраженной дислипидемией, у 10 больных лечение было прекращено из-за бессимптомно протекавшего, но значительного повышения активности аминотрансфераз [15]. По данным двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования EXCEL, в котором участвовали 8245 больных, нарушения функции печени при лечении ловастатином имели дозозависимый характер [16]: при использовании препарата в дозе 20 мг/сут частота повышений активности аминотрансфераз была сопоставима с таковой при приеме плацебо и составляла 0,1%; при увеличении дозы до 40 и 80 мг/сут частота повышений активности аминотрансфераз достигла 0,9 и 1,5% соответственно.

Проведен анализ контролируемых и открытых исследований, в которых приняли участие около 2400 больных, получавших симвастатин [17]. Стойкое повышение активности аминотрансфераз, не сопровождавшееся клиническими признаками гепатита, наблюдалось у 1% больных.

На сегодняшний день хорошо изучена безопасность флувастатина — первого синтетического ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Препарат не вызывал стойкого повышения активности печеночных ферментов ни в группе пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, ни в группе с низким риском [18]. У 1800 больных дислипидемией, получавших флувастатин в течение года, частота повышений активности аминотрансфераз, а также частота отмены лечения были сопоставимы с таковыми при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [19].

В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость правастатина у различных категорий больных, в том числе у пожилых [21] и страдающих сахарным диабетом [22]. При сравнении правастатина с симвастатином последний оказывал более выраженный гиполипидемический эффект; изменения функции печени были минимальны и сравнимы в обеих группах. Учитывая недостаточную эффективность монотерапии при лечении смешанной дислипидемии (класс IIb по Фредериксону), в сравнительных исследованиях безопасность правастатина сопоставляли с безопасностью никотиновой кислоты и комбинации правастатин + фибрат. У больных, рандомизированных в группу никотиновой кислоты, наблюдалось статистически значимое увеличение активности аминотрансфераз, тогда как действие правастатина на функцию печени было сопоставимо с действием плацебо [23]. Комбинированное лечение правастатином и гемфиброзилом сопровождалось повышением активности креатинфосфокиназы без клинических признаков миопатии, однако активность аминотрансфераз существенно не изменялась, что указывает на приемлемую безопасность комбинации правастатина с фибратом [24].

Безопасность atorвастатина — наиболее мощного и липофильного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы — бы-

ла изучена у 4000 больных (на основании результатов более чем 20 завершенных и более 20 продолжающихся исследований) [25]. Увеличение активности аминотрансфераз более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы наблюдалось у 0,7% пациентов. Не выявлено различий в активности аминотрансфераз между группами аторвастатина и ловастатина, а также между группами аторвастатина и симвастатина.

В первых клинических исследованиях, посвященных изучению безопасности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, особенно тщательно оценивалась их способность вызывать помутнение хрусталика. Высказывалось опасение, что большинство липофильных препаратов этой группы может активно проникать в него и вызывать развитие катаракты за счет излишнего снижения уровня холестерина или избыточного накопления в ткани. В эксперименте *in vitro* гидрофильный правастатин вызывал в 100 раз меньшее подавление синтеза холестерина в хрусталике, чем липофильные ловастатин и симвастатин [26]. В этой связи было высказано предположение, что применение гидрофильных средств сопровождается меньшим риском развития катаракты. Однако в экспериментах на животных не наблюдалось четкой зависимости между развитием катаракты и степенью снижения уровня холестерина, а также химической структурой используемого препарата. Кроме того, дозы в этих исследованиях значительно превышали терапевтические.

В крупном клиническом исследовании EXCEL биомикроскопическое исследование не выявило статистически значимых изменений хрусталика через 48 нед. лечения ловастатином в различных дозах (20, 40 или 80 мг). Кроме того, не было отмечено и прогрессирования имевшегося ранее помутнения хрусталика, а также каких-либо других нарушений зрения [27].

Опасения по поводу возможного влияния ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на ЦНС также оказались недостаточно обоснованными. Хотя в первых исследованиях, носивших ретроспективный характер, отмечено негативное действие липофильных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на сон и когнитивную функцию [28], дальнейшие крупномасштабные плацебо-контролируемые исследования не подтвердили эти данные. Так, в исследовании EXCEL явных нарушений сна на фоне лечения ловастатином по сравнению с плацебо не наблюдалось.

Наиболее опасным побочным эффектом ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы считается рабдомиолиз — острый некроз мышечной ткани, который сопровождается миоглобинурией и, как следствие, может вести к развитию острой почечной недостаточности. Проблема рабдомиолиза является одним из факторов, которые могут останавливать врачей в назначении статинов. Механизм миотоксичности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы окончательно не установлен, однако риск развития рабдомиолиза на фоне лечения потенциально повышен у больных с метаболи-

ческими миопатиями (ферментативными дефектами). Предполагают, что он может быть связан со снижением количества промежуточных продуктов метаболизма, в том числе мевалоната, фуринола и геранилгераниола. Установлено, что правастатин и ловастатин оказывают токсическое действие на миоциты путем снижения скорости посттрансляционной модификации регуляторных белков вследствие недостатка геранилгераниола [29].

Говоря о безопасности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и механизме их миотоксичности, нельзя не учитывать аспекты лекарственного взаимодействия.

Большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы биотрансформируется в печени под действием изофермента цитохрома P450 — цитохрома P3A4 (CYP3A4). Субстратом этого же изофермента является целый ряд лекарственных препаратов других групп, в том числе противогрибковые средства азольной структуры, антагонисты кальция, макролидные антибиотики, иммунодепрессанты. Вещества, метаболизирующиеся с помощью CYP3A4, могут выступать в роли его ингибитора, например кетоконазол, циклоспорин, эритромицин, или индуктора — рифампицин, дексаметазон. Следует отметить, что флувастатин метаболизируется при помощи изофермента CYP 2C9, с участием которого метаболизируются только диклофенак, фенитоин, толбутамид и варфарин, хотя данных о клинически значимых взаимодействиях с этими препаратами отмечено не было. Одновременный прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и препаратов-ингибиторов CYP3A4 может привести к повышению концентрации ГМГ-КоА-редуктазы в плазме и, как было установлено в ходе постмаркетинговых исследований, к увеличению риска миопатии в 16 раз.

Однако указанные нежелательные эффекты статинов встречаются крайне редко. Поэтому при назначении статинов в качестве базисной гиполипидемической терапии удастся достигнуть более высокого комплаенса, чем при применении других гиполипидемических средств [30].

Из искусственных статинов наиболее изучен препарат второй генерации флувастатин, в частности в плацебо-контролируемых клинических исследованиях с применением повторной коронарной ангиографии у больных с умеренно повышенным уровнем холестерина (LCAS) и у пациентов, перенесших транслюминальную ангиопластику (FLARE, LIPS) [31,33-35]. Этот препарат был зарегистрирован Food and Drug Administration в 1994 г., а в России — в 1996 г. Флувастатин широко изучался. В последнем исследовании длительная, в течение 4 лет, терапия флувастатином пациентов, перенесших чрезкожную ангиопластику коронарных сосудов, привела к существенному (на 22%) снижению риска развития осложнений ИБС, таких как коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия. Снижение риска в группе больных сахарным диабетом 2 типа составило

Таблица

Рабдомиолиз и миозиты в рандомизированных контролируемых исследованиях статинов [32]

Публикация		Лова	Права	Симва	Флува	Аторва	Церива	Розува	Питава	Всего
Staffs JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002 Feb 14;346(7) :539-40	Начало продаж	31 авг. 1987	31 окт. 1991	23 дек. 1991	31 дек. 1993	17 дек. 1996	26 июн. 1997	Нет публикаций	Нет публикаций	484,273
	Число рецептов с начала продаж (мпн.)	99,197	81,364	116,145	37,392	140,360	9,815			
	Смерть # от рабдомиолиза	19	3	14	0	6	31			73
	Частота смертельного рабдомиолиза (на 1 мпн. рецептов)	0,19	0,04	0,12	0	0,04	3,16			0,15
Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis, Ann Pharmacother 2002 Feb36(2):288-95**	Число # сообщений о рабдомиолизе	40	71	215	10	73	192			601
Собственный расчет*	Частота сообщений о рабдомиолизе (на 1 мпн. рецептов)	0,40	0,87	1,85	0,27	0,52	19,56			1,24
Thompson PD., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003 Apr;289(13):1681-90	Число # сообщений о рабдомиолизе	147	243	612	55	383	1899	Нет публикаций	Нет публикаций	3339
	Число # смертельных случаев рабдомиолиза	16	19	49	3	36	137			260
Собственный расчет*	Частота смертельного рабдомиолиза (на 1 мпн. рецептов)	0,16	0,23	0,42	0,08	0,26	13,96			0,54

Примечание: NR – не сообщалось.

* - в данную таблицу не включены небольшие (по числу больных) исследования из таблицы в источниках, в которых о рабдомиолизе и миозитах не сообщалось (NR), поэтому общее число б-х в графе ВСЕГО больше суммы чисел столбика.

47%, а в подгруппе перенесших операцию на 2 и более сосудах снижение риска составило 33%. Другой важной особенностью этого исследования является то, что переносимость Лескола в суточной дозе 80 мг оказалась вполне удовлетворительной. В исследовании *LIPS* Лескол назначался два раза в сутки по 40 мг. Хотя приверженность больных лечению была удовлетворительной, все же двукратный прием лекарства в глазах пациента уступает однократному его применению. С учетом особенностей катаболизма флувастатина через изоформу 2C₉ цитохрома P450, для этого статина зарегистрирован минимум побочных эффектов и взаимодействий с другими лекарственными препаратами [36]. Недавно на фармацевтическом рынке появилась новая форма флувастатина - лескола – ЭЛ 80 мг в гелевом матриксе для медленного высвобождения, что делает лечение этим препаратом еще более удобным. Особенность этой лекарственной формы, помещенной в гидрофильную целлюлозную матрицу, заключается в том, что при соприкосновении с жидкостью в тонком

кишечнике она набухает, и статин начинает медленно диффундировать, позволяя избежать пикового повышения концентрации активного вещества в плазме крови (по сравнению с другими статинами), и поддерживать необходимый уровень лекарства в течение около 6–8 часов. Максимум действия этой новой формы флувастатина наблюдается в печени (до 94%), и только 6% препарата попадает в периферическую циркуляцию. Флувастатин замедленного высвобождения эффективно контролирует всю «липидную триаду» – холестерин ЛНП (–38%), ЛВП (+21%) и уровень триглицеридов (–31%) [37]. По данным литературы, до сих пор не зарегистрировано ни одного случая повышения уровня креатинфосфокиназы более 10 верхних пределов нормы на фоне лечения этим препаратом [36]. С учетом универсальности гиполипидемического действия, хорошего профиля переносимости и невысокой стоимости флувастатин замедленного высвобождения имеет большие перспективы при лечении гиперлипидемий у больных, перенесших баллонирова-



ЛЕСКОЛ[®] XL 80 МГ

(флувастатин)

**Сбалансированное
воздействие
на триаду
липидных
параметров**

Гипохолестеринемический препарат Ингибитор ГМГ-КоА редуктазы

Состав и форма выпуска

Флувастатин натрия.

Капсулы 20 мг и 40 мг. Таблетки ретард 80 мг.

(Дозы даны из расчета на свободную флувастатиновую кислоту).

Показания

Лескол[®] и Лескол[®] ЭЛ назначают в сочетании с диетотерапией для снижения повышенных уровней общего холестерина, холестерина/ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина/ЛПВП у больных с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией (тип II а и II б по классификации Фредриксона).

Для замедления прогрессирования коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца и первичной гиперхолестеринемией, в том числе незначительно выраженной.

Дозирование

Перед началом лечения больного нужно перевести на стандартную гипохолестериновую диету. Диетотерапию необходимо продолжать и во время лечения.

Рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг (1 капсула 40 мг) или 80 мг (1 таблетка ретард 80 мг) один раз в сутки вечером. В легких случаях может быть достаточна доза 20 мг один раз в сутки.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к флувастатину или другим компонентам препарата. Активное заболевание печени или стойкое повышение уровней сывороточных трансаминаз неясной этиологии. Беременность, лактация.

Предостережения

Требуется осторожность у больных с заболеванием печени в анамнезе или злоупотребляющих алкоголем, у больных с необъяснимыми диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и выраженным повышением концентрации креатинфосфокиназы в крови.

Взаимодействия

Секвестранты желчных кислот; рифампицин; фенитоин; варфарин.

Побочное действие

Диспепсия, бессонница, тошнота, боли в животе, головная боль, незначительные желудочно-кишечные расстройства. Повышение уровня трансаминаз в сыворотке. Редкие случаи реакций повышенной чувствительности, в основном сыпь и крапивница, очень редко другие кожные реакции, тромбоцитопения, ангионевротический отек, васкулит, волчаночноподобные реакции. См. полную информацию о препарате.

Упаковка

Капсулы 20 мг в упаковке 28 штук.

Капсулы 40 мг в упаковке 28 штук.

Таблетки ретард 80 мг в упаковке 28 шт.

Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.



Полную информацию о препарате можно получить в представительстве компании

Новartis Фарма Сервисес Инк.:

123104 Москва, Б.Палашевский пер., 15.

Тел.: (095) 969 21 75. Факс (095) 969 2176.

www.novartis.ru

www.lescol.ru

 NOVARTIS

ние или стентирование венечных коронарных артерий, становится средством первого выбора и с точки зрения комплаенса [33]. Большое значение в соблюдении пациентом рекомендаций врача при применении гиполлипидемических препаратов имеет его информированность о необходимости проведения соответствующей терапии. Кроме того, лица пожилого возраста более склонны соблюдать врачебные рекомендации, чем лица молодого и среднего возраста [1].

Таким образом, тщательное информирование пациента о необходимости гиполлипидемической терапии и ее возможных побочных эффектах могло бы повысить комплаенс соответствующего лечения и снизить риск коронарной смерти. В лечении гиперлипидемий в последние годы достигнут большой прогресс. Появились новые перспективные препараты принципиально нового поколения — в том числе замедленного высвобождения (Лескол ЭЛ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Insull W. J Inter Med 1997; 241 (4): 317-25.
2. McCarthy R. Business Health 1998; 16: 27-33.
3. Shepherd J. et al. N Engl J Med 1995; 333(2): 1301-7.
4. Urquhart J. et al. Pharmacoeconomics 1999; 15(3):217-28.
5. Lipids Research Clinic Program. JAMA 1994.
6. Coronary Drug Project Research Group. N Engl J Med 1980; 303 (18):1038-41.
7. McKenney J.M. Am J Managed Care; 6 (19 Suppl): S997-S1007.
8. Kiortsis DN et al. J Clin Pharm Ther 2000; 25 (6): 445-51.
9. Frick M.N. et al. N Engl J Med 1987;317:1237-45.
10. Mc Cormick L.S. et al. Am J Cardiol 1997; 80(9); 1130-3.
11. Lancet 1994;344:1383-9.
12. Sacks F.M. et al. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
13. Shepherd J. et al. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
14. Downs J.R. et al. JAMA 1998;279:1615-22.
15. Arch Intern Med 1993; 153(9): 1079-87.
16. Gengo F.F. et al. Clin Cardiol 1995;18 (4):209-14.
17. Bocuzzi S.J. et al. Am J Cardiol 1991;68 (11):1127-31.
18. Peters T.K., Muratti E.N., Mehra M. Am J Med 1994;96 (6A): 79S-83S.
19. Jocabaitis L.A. Am J Cardiol 1994;73 (14):18D-24D.
20. Davidson J. et al. Am J Cardiol 1998;82 (4B):32J-9J.
21. Santinga J.T. et al. Am J Med 1994;96(6): 509-15.
22. Raskin P. et al. Am J Med 1995;99 (4):362-9.
23. Davignon J. et al. Am J Cardiol 1994;73 (5):339-45.
24. Wilclund O. et al.. Am J Med 1993;94 (1): 13-20.
25. Black D.M., Bakker-Arkema R.G., Nawrocki J.W. Arch Intern Med 1998;158(6):577-84.
26. Gerson R.J. et al. Exp Eye Res 1990;50(1); 65-78.
27. Laties A.M. et al. Am J Cardiol 1991;67(6):447-53.
28. Schaefer E.J. N Engl J Med 1998;319:122.
29. Flint O.P. et al. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 145(1);99-110.
30. Avorn J. et al. JAMA 1998; 279 (18):1458-62.
31. Antonio M. Gotto, Jr, MD, DPhil; Scott M. Grundy, MD, PhD Lowering LDL Cholesterol, Circulation. 1999;99:64
32. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003 Apr;289(13):1681-90
33. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous Coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002;287(24):3259-61.
34. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ, Jones PH, West MS, Gould KL, Gotto AM. Effects of Fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS)). Am.J.Cardiol. 1997; 80:278-286.
35. Сусеков АВ, Зубарева МЮ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ. Лескол и коронарный атеросклероз: по результатам трех контролируемых исследований (LCAS, FLARE, LIPS). Международный медицинский журнал 2002; 5(3):225-233.
36. Benghozi R; Bortolini M; Jia Y; Isaacsohn JL; Troendle AJ; Gonasun L Novartis Pharma LTD, Basel, Switzerland. Frequency of creatine kinase elevation during treatment with fluvastatin. Am J Cardiol 2002 Jan 15; 89(2):231-3.
37. Ballantyne CM; Pazzucconi F; Pinto X; Reckless JP; Stein E; McKenney J; Bortolini M; Chiang YT. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. Clin. Ther. 2001 Feb;23(2): 177-92.