

Применение статинов в клинической практике

А.С. Сивков^{1*}, С.В. Пауков², В.Г. Кукес¹, С.И. Сивков¹

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; ²Городская клиническая больница № 23 им. "Медсантруд" г. Москвы. Москва, Россия

Statins in clinical practice

A.S. Sivkov^{1*}, S.V. Paukov², V.G. Kukes¹, S.I. Sivkov¹

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Moscow City Clinical Hospital No. 23. Moscow, Russia

В обзоре обсуждаются вопросы применения статинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. с острым коронарным синдромом (ОКС) с позиций результатов, представленных в последних исследованиях. Даны современные представления о механизмах действия гиполипидемических препаратов из группы статинов, в т.ч. их плеiotропные эффекты, имеющие положительное значение для лечения ИБС, включая ОКС. Особого внимания в обсуждении препаратов из группы статинов заслуживает аторвастатин - один из наиболее эффективных и безопасных препаратов.

Ключевые слова: гиперлипидемия, статины, плеiotропные эффекты, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.

This review discusses statin treatment in patients with coronary heart disease (CHD), including acute coronary syndrome (ACS), based on the results of the latest clinical trials. The modern views on statin mechanisms of action are presented, including their pleiotropic effects, important for CHD and ACS treatment. Currently, the most effective and safe statin is atorvastatin.

Key words: Hyperlipidemia, statins, pleiotropic effects, coronary heart disease, acute coronary syndrome.

Общеизвестно, что гиперлипидемия (ГЛП) является важнейшим фактором развития и прогрессирования атеросклероза. Современная клиническая практика располагает достаточным количеством самых различных антигиперлипидемических препаратов.

В настоящее время ведется поиск новых схем лечения, причем перспективным считают применение ингибиторов ГМГ-КоА-Редуктазы (статинов). В ряде исследований: 4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), PROVE-IT (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering) продемонстрировано успешное применение статинов в первичной и вторичной профилактике гиперхолестеринемии (ГХС): установлено сни-

жение общей смертности на 30%, риск возникновения коронарных осложнений на 42% и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 37% [3-8,10]. В настоящее время проводятся исследования по раннему применению статинов для лечения острых состояний. При раннем включении статинов (первые 24 ч) в комплекс терапии острого ИМ (ОИМ) внутрибольничная летальность снижалась на 13%, летальность в течение 18 мес. после ИМ на 50%. Интерес к ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы обусловлен не только способностью препаратов снижать содержание атерогенных липопротеидов (ЛП), но и наличием нелипидных эффектов. Установлено, что статины обладают способностью воздействовать на различные факторы атеротромбоза [9,17].

Появление в клинической практике статинов стало значимым событием в кардиологии конца XX столетия. Первым препаратом из груп-

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: elmed@yandex.ru

[*Сивков А.С. (*контактное лицо) – доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ²Пауков С.В. – заведующий 3 терапевтическим отделением, ¹Кукес В.Г. – заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ¹Сивков С.И. – доцент той же кафедры].

пы статинов в 80-х годах стал ловастатин, но уже к началу XXI века в распоряжении клиницистов было 7 препаратов: ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, церивастатин, розувастатин. В 2001г церивастатин изъяли из продажи, поэтому в настоящее время в клинической практике используют 6 препаратов. Еще один лекарственный препарат – питавастатин, находится на стадии клинических исследований [4,9,13,20].

Несмотря на различия в химическом строении и путях метаболизма, все представители статинов оказывают сходный фармакологический эффект, проявляющийся ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к снижению скорости синтеза холестерина (ХС) в клетках печени. Захват ЛП из плазмы крови увеличивается, это ведет к уменьшению содержания в крови ЛП, содержащих Апо В и Апо Е – белки (к ним относятся, прежде всего, ЛП очень низкой (ЛОНП) и низкой (ЛНП) плотности, а также триглицериды (ТГ) [10-14]).

Более чем 20-летний опыт использования статинов показал, что преобладающим числом пациентов эти препараты хорошо переносятся. Выполнено большое количество многоцентровых, клинических исследований, в которых участвовали в общей сложности > 100 тыс. пациентов, длительность наблюдения достигла ≥ 5 лет. Не подтвердились опасения о возможности влияния статинов на центральную нервную систему (ЦНС), сон, отрицательного влияния на умственную деятельность человека. Напротив, результаты исследований последних лет показали, что статины при длительном применении способствуют предотвращению развития деменции и синдрома Альцгеймера.

Статины оказались самыми эффективными препаратами, стабильно снижающими уровень ХС в крови. Одновременно получено много данных о том, что действие статинов представляет собой нечто большее, чем только снижение уровня липидов в крови. В эксперименте было показано, что эти соединения оказывают прямое действие на основные звенья воспаления при атерогенезе: подавляют образование молекулы адгезии, тормозят прилипание лейкоцитов к поверхности эндотелия, снижают секреторную активность и пролиферацию макрофагов в атеросклеротической бляшке (АБ), блокируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и др. процессы. В настоящее время можно констатировать, что, так называемые, нелипидные эффекты этой группы ЛС имеют большое значение для стабилизации процессов, происходящих в легко ранимых АБ, и могут устранить развитие серьезных осложнений ИБС [19,22,27,32,46].

Статины могут оказывать влияние на функцию эндотелия. В настоящее время известно, что при ГЛП и атеросклерозе коронарных артерий (КА) подавляется сосудорасширяющее действие ацетилхолина (Ацх) на КА [23], а ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы восстанавливают эту реакцию. Сосудорасширяющее действие Ацх опосредовано оксидом азота (NO), который синтезируется в клетках эндотелия при участии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Статины стабилизируют матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) eNOS, что усиливает синтез NO [28]; уже через месяц лечения ингибиторами ГМГ КоА-редуктазы функция эндотелия восстанавливается [15,49].

Статины оказывают влияние на стабильность АБ. Очевидно, что разрыв АБ и последующий тромбоз более опасны, чем обусловленный этой АБ стеноз артерии. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут повышать стабильность АБ [15].

Статины могут оказывать влияние на воспалительные процессы. Увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) ассоциируется с рядом параметров, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе. К ним относятся: увеличение времени госпитализации больного, частота рецидивирования стенокардии и необходимость аортокоронарного шунтирования (АКШ), развитие ОИМ и внезапной смерти (ВС). Предполагают, что статины оказывают противовоспалительное действие [43]. В ретроспективном исследовании образцов крови, собранных в ходе исследования CARE (Cholesterol And Recurrent Events), обнаружено, что повышение уровня СРБ увеличивает риск атеросклероза; при лечении сатинами уровень СРБ и риск атеросклероза снижаются независимо от снижения уровня ХС [42].

В ряде публикаций указывается на то, что статины влияют на окисление ЛП. Окисление ЛНП, по-видимому, играет ключевую роль в захвате ХС ЛП макрофагами и других процессов, в т.ч. цитотоксическом действии на эндотелиальные клетки. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают чувствительность ЛНП к окислению, более того, показано, что аторвастатин стабилизирует или даже повышает антиокислительную активность в плазме арилэстеразы – фермента связанного с ЛП высокой плотности (ЛВП) [29].

Отдельные работы указывают на влияние статинов на свертываемость крови. Они подавляют агрегацию тромбоцитов (АгТ) [15].

Благоприятный клинический эффект статинов у пациентов со стабильным течением ИБС не вызывает сомнений, но до недавнего времени вопрос о назначении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в период обострения заболевания у больных с ОКС оставался открытым.

Течение ИБС, как и всякого хронического заболевания, сопровождается периодами стабильного течения и обострения. Период обострения ИБС обозначают как ОКС. На основании Российских рекомендаций, разработанных Комитетом ВНОК, понятие ОКС объединяют группу клинических ситуаций, таких как ИМ с подъемом сегмента ST (Q-ИМ), ИМ без подъема сегмента ST (неQ-ИМ) и нестабильную стенокардию (НС).

НС и ИМ являются разными клиническими проявлениями единого патофизиологического процесса, а именно тромбоза различной степени выраженности над надрывом АБ или эрозии эндотелия КА и последующих дистальных тромбозов [2].

Принципиально важные сведения о благоприятном действии статинов в остром периоде ИБС получены в ряде пилотных испытаний, выполненных в 1999-2000 гг., и подтверждены результатами немецких регистров ОКС: MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute myocardial infarction) I, MITRA II. Шведского регистра RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions), исследований PRISM (Platelet Receptor inhibition in Ischaemic Syndrome Management), PRISM-PLUS (Platelet Receptor inhibition in Ischaemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and symptoms). Мета-анализ указанных 3 регистров и 6 рандомизированных, специальных исследований показал, что раннее назначение статинов на 44% снижает риск смерти у пациентов, перенесших ОКС, в течение года [1].

Однако с точки зрения доказательной медицины ответ на вопрос об эффективности и безопасности раннего назначения статинов при ОКС дали специально спланированные, крупномасштабные, рандомизированные исследования.

MIRACLE (Myocardial Ischemia reduction with Cholesterol Lowering) – первое крупное, рандомизированное исследование по изучению клинической эффективности раннего назначения статинов [33,45]. Больные ОКС принимали аторвастатин (80 мг/сут.) или плацебо, назначенные в первые 4 дня с момента госпитализации. За 16 нед. наблюдения было достигнуто снижение ХС ЛНП до 1,9 ммоль/л (в группе плацебо – 3,5 ммоль/л), а частота первичных конечных точек таких, как смерть, ИМ, повторная госпитализация и ишемия, уменьшились с 17,4% до 14,8%. Процент снижения в первую очередь определялся уменьшением частоты развития требующей госпитализации повторной ишемии с 8,4% до 6,2% – относительный риск (ОР) 0,74 ($p=0,02$). Смерть, нефатальный ИМ и остановка сердца также развивались в меньшем проценте случаев

в группе (гр.) аторвастатина, но различия не достигли достоверной значимости. Главный вывод этого исследования заключается в том, что раннее применение статинов от 0 до 96 ч у больных с ОКС не ухудшает течение острого периода, снижает вероятность прогрессирования ИБС. Таким образом, исследование MIRACLE показало безопасность раннего назначения статинов.

Одна из задач исследования PROVE-IT – изучить, до какой степени целесообразно снижать ХС ЛНП, чтобы получить больший эффект. Больные ОКС получали аторвастатин (80 мг/сут.) или правастатин (40 мг/сут.) в первые 10 сут. с момента госпитализации. Наблюдение продолжалось в среднем 2 года. Во время лечения в гр. правастатина ХС ЛНП снизился до 2,46 ммоль/л, в гр. аторвастатина – до очень низкого уровня – 1,6 ммоль/л ($p<0,01$). У больных, ранее получавших статины, на фоне приема правастатина уровень ЛНП дополнительно не снижался, тогда как на фоне аторвастатина он дополнительно снизился на 32%. Основным показателем, по которому сравнивали эффективность лечения, объединял случаи смерти от любой причины, ИМ, реваскуляризацию миокарда, выполненную в пределах 30 сут. после рандомизации, и инсульты (МИ). Эти события произошли у 26,3% пациентов в гр. правастатина и 22,4% – в гр. аторвастатина, отражая уменьшение риска этим статином на 16% ($p=0,005$).

По сумме таких событий, как смерть, ОИМ и срочная реваскуляризация миокарда, различия составили 25%. Преимущество высокой дозы аторвастатина над стандартной правастатина проявилось уже через 30 сут. и сохранялось на протяжении всего исследования. Это превосходство аторвастатина отмечено во всех подгруппах пациентов: среди мужчин и женщин, больных НС и ИМ, сахарным диабетом (СД) и без него. Течение болезни у пациентов гр. аторвастатина с максимальным снижением уровня ХС ЛНП было достоверно более благоприятным, чем у пациентов со снижением концентрации ХС ЛНП до целевого уровня – 2,5 ммоль/л. У первых частота реваскуляризации, ИМ, ОКС была существенно меньше. Эти больные не только остались живы, но и качество жизни (КЖ) у них было лучше, благодаря более благоприятному течению болезни [40].

Исследование REVERSAL проводили с целью сопоставить действие 40 мг правастатина и 80 мг аторвастатина на динамику коронарного атеросклероза [33]. Больные принимали статины в течение < 2 лет. Пациентам было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (УЗИ) исходно и через 18 мес. лечения статинами. Основным оценочным параметром была динамика объема коронарной АБ в течение

исследования. Исходный уровень ЛНП в обеих гр. составлял 3,89 ммоль/л. В гр. леченных правастатином он снизился до 2,85 ммоль/л и до 2,09 ммоль/л в гр., леченных аторвастатином. Достоверность различий в динамике оказалась высокой ($p < 0,01$). Различным было действие и на содержание СРБ. На фоне приема правастатина уровень СРБ снизился на 5,2%, а на фоне применения аторвастатина – на 36,4% ($p < 0,001$). Степень изменения объема АБ была достоверно меньшей на фоне лечения аторвастатином ($p = 0,02$). В ходе применения правастатина атеросклеротическое поражение прогрессировало на 2,7% ($p = 0,001$), тогда как в гр. аторвастатина за тот же период прогресс отсутствовал.

Таким образом, результаты мировых клинических исследований позволяют судить о том, что применение статинов в субмаксимальных и максимальных дозировках в период обострения ИБС приводит к значимому снижению концентрации общего ХС (ОХС) и ЛНП. Известно также, что статины помимо основного холестерин-снижающего действия обладают еще целым рядом дополнительных эффектов, способствующих стабилизации и замедлению прогрессирования АБ. Эти эффекты уменьшают частоту развития истинных конечных точек: случаев возникновения повторной ишемии, частоты развития коронарной и общей смертности (ОС), потребности в реваскуляризации. Назначение статинов в период госпитализации пациентов с ОКС также имеет терапевтическую значимость с точки зрения приверженности пациентов лечению, т. к. известно, что в России статины принимает ~ 14% пациентов из числа тех, кому они, безусловно, показаны. Остаются открытыми вопросы, с каких доз необходимо начинать лечение больных ОКС в популяции и как скоро переводить пациентов на поддерживающую дозу.

Аторвастатин – конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы, применение которого позволяет добиться выраженного и стойкого эффекта уменьшения содержания в крови ХС ЛНП. Внедрение в клиническую практику и широкое применение аторвастатина существенно повлияло на профилактику и лечение коронарного атеросклероза. Этому способствовали международные клинические исследования, доказавшие безопасность и высокую эффективность этого препарата. В исследованиях AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatments), MIRACLE, PROVE-IT, TNT (Treating to New Targets) было продемонстрировано достоверное улучшение основных анализируемых клинических показателей: снижение риска “коронарной” смерти на 20-42%, частоты развития ИМ на 25-37%, частоты развития МИ – на 28-31% [9,48,50].

В клинических, плацебо-контролируемых исследованиях с аторвастатином было показано, что снижение уровня ХС ЛНП является дозозависимым, по мере увеличения дозы от 20 до 80 мг/сут. Аторвастатин в начальной дозе 10 мг/сут. вызывал существенно более выраженное снижение содержания ХС ЛНП, ОХС, ТГ, чем ловастатин, правастатин и симвастатин в обычных для них дозах.

Кроме собственного гиполипидемического действия аторвастатин обладает и другими эффектами. Ингибирование пролиферации ГМК является благоприятным эффектом, т. к. пролиферация этих клеток служит одним из этапов развития АБ.

Свидетельство о наличии нелипидного действия аторвастатина на эндотелий было получено при изучении функции эндотелия периферических артерий. В исследование были включены больные ИБС: 23 больных не получали гиполипидемической терапии, другая гр., состоящая из 22 больных, достоверно не отличающаяся от больных первой гр., принимала аторвастатин. Многовариантный регрессионный анализ показал, что аторвастатин является единственно достоверно значимым фактором, усиливающим дилатацию брахиальной артерии [26].

Результаты недавно выполненных исследований свидетельствуют о том, что уровень СРБ в крови может быть использован в качестве конечной точки, определяющей эффективность терапии статинами при первичной профилактике ИБС у лиц без ГЛП, но с признаками системного воспаления. Нелипидные противовоспалительные эффекты статинов у человека подтверждаются снижением содержания СРБ в плазме крови, независимо от гиполипидемического действия препарата, на фоне терапии аторвастатином [42]. Роль противовоспалительных свойств аторвастатина подтверждается результатами, полученными в исследовании REVERSAL, где была поставлена цель сравнить влияние режимов интенсивной (аторвастатин 80 мг/сут.) и умеренной (правастатин 40 мг/сут.) терапии на динамику АБ по данным внутрисосудистого УЗИ КА у 654 больных коронарным атеросклерозом. Продолжительность исследования – 18 мес. Уровень ХС ЛНП снизился до 2,85 ммоль/л в гр. правастатина и до 2,05 ммоль/л в гр. аторвастатина ($p < 0,001$). СРБ был снижен на 5% в гр. правастатина и на 36,4% в гр. аторвастатина. Объем АБ достоверно уменьшился лишь в гр. агрессивной терапии, в то время как у больных, принимавших правастатин, он даже увеличился. Эффект интенсивной липид-снижающей терапии обусловлен значительно большим снижением атерогенных ЛП и СРБ у пациентов, принимавших аторвастатин [32].

Роль аторвастатина как препарата, влияющего на коагуляцию, до сих пор остается неясной. В ряде работ наблюдалось под его влиянием снижение уровня фибриногена (ФГ) крови, результаты других исследований свидетельствуют о повышении содержания ФГ. Истинная причина этих различий, вероятно, обусловлена полиморфизмом исследуемых популяций и вариабельностью измерений [34-41,44].

Пытаясь уменьшить действие различных факторов на результаты исследования авторы выполнили рандомизированное, перекрестное исследование, в котором изучалось влияние различных статинов: аторвастатин, флувастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, на уровне ФГ у больных ИБС с ГХС [24,44,47]. В ходе исследования никакого влияния перечисленных статинов на содержание ФГ выявлено не было, что свидетельствует о том, что нелипид-зависимого действия на уровень ФГ статины не оказывают.

Заслуживают внимания результаты рандомизированного исследования, в котором были включены 19 пациентов с ГЛП. Лечение аторвастатином в дозе 10 мг/сут. на протяжении одного мес. приводило к достоверному повышению содержания в тромбоцитах фермента NO-синтетазы. Оказывая влияние на продукцию эндотелием NO, аторвастатин может ингибировать AgT [25,29-31].

Целью исследования TNT было сравнение эффективности, переносимости и безопасности агрессивной терапии аторвастатином для снижения липидов по сравнению с обычным лечением у больных стабильной ИБС. Предполагалось, что если в гр. агрессивной терапии добиться снижение уровня ХС ЛНП < существенных целевых уровней – 2,6 ммоль/л, это приведет к дополнительному уменьшению сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Больные ИБС (n=10001) были рандомизированы на прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут. или 10 мг/сут., исследование продолжалось 4,9 года. Первичной конечной точкой в этой работе было появление первого большого сердечно-сосудистого события (ССС): смерть от ИБС, реанимация после внезапной остановки сердца, фатальный или нефатальный ИМ или МИ. Снижение ОР в гр. аторвастатина (80 мг/сут.) по количеству больших ССС было достоверным и составило 22%. Таким образом, снижение уровня ХС ЛНП до 2,0 ммоль/л у больных ИБС связано с уменьшением количества ССС, однако это сопровождалось большим числом нежелательных явлений (НЯ) со стороны печени [16,21].

Результаты клинического применения аторвастатина помимо его высокой эффективности указывают на его сравнительную безопасность.

Крупные исследования использования аторвастатина при ИБС, в которых было достигнуто и поддерживалось на протяжении длительного времени выраженное снижение ХС ЛНП, предоставили большой материал для оценки безопасности препарата. Единственным отличием гр. больных, которым проводилось агрессивное гиполипидемическое лечение аторвастатином, была несколько большая частота случаев повышения активности печеночных ферментов. В исследовании PROVE-IT доля больных с повышением аланинаминотрансферазы > чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) составили 1,1% и 3,3%, соответственно, в гр. правастатина и аторвастатина (p<0,001). Миалгия имела место в 4,7% в гр. получавших 10 мг/сут. и 4,8% в гр. получавших 80 мг/сут. аторвастатина, соответственно. Рабдомиолиз отмечен у 3 пациентов в гр., принимавших 10 мг/сут. и у 2 пациентов в гр., принимавших 80 мг/сут. аторвастатина. Характеризуя безопасность высокой дозы аторвастатина, основной исследователь PROVE-IT отметил: “Поразительно, что в TNT у 99% больных гр. аторвастатина 80 мг/сут. не требовалось изменение дозы препарата”. А в исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) различие между гр. плацебо и аторвастатина по частоте серьезных НЯ (их было 1,1% в каждой гр.) отсутствовала, не было случаев рабдомиолиза. В каждой гр. отмечено по одному случаю миопатии. Очень небольшими и одинаковыми были частота и степень повышения мышечных и печеночных ферментов. Прекратили прием ЛС из-за побочных явлений 10% больных в гр. плацебо и 9% в гр. аторвастатина; случаи сердечно-сосудистой смерти составили 3,2% и 2,5%, соответственно [16].

Высокие клинические эффективность и безопасность аторвастатина отмечены также в отечественных многоцентровых исследованиях.

В исследовании ФАРВАТЕР (ЭФфективность действия АторВАстатина на сосудистую стенку и СРБ) изучалось влияние аторвастатина (Аторис®, КРКА, Словения) в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на содержание липидов, СРБ, ФГ и структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у 50 больных ИБС с первичной ГЛП, которые были рандомизированы на постоянный, без титрования дозы, прием аторвастатина 10 мг/сут. и 20 мг/сут. в течение 24 нед. Оценивались эффект аторвастатина на липиды, переносимость лечения и влияние этой терапии на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. Через 24 нед. терапии аторвастатином в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 34,9% и 43,9% соответственно, СРБ на 15,0% и 20,1% соответственно. Исходные показатели функцио-

нальных параметров сосудистой стенки у больных статистически не различались и составили: для эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) 7,2% и 6,4% соответственно; растяжимости (ДС) сосудистой стенки общей сонной артерии (ОСА) – 21,3 и 18,7 10³/кПа; жесткости (индекс) – 8,0 и 9,1 усл.ед., соответственно. Через 3 мес. лечения в гр. пациентов, принимавших 10 мг/сут. аторвастатина, отмечено достоверное увеличение ЭЗВД на 40,2%, в гр. 20 мг/сут. – на 51,3%. Через 24 нед. терапии аторвастатином достоверно увеличилась растяжимость ОСА на 45,3% ($p < 0,01$) в гр. 10 мг/сут. и на 43,6% ($p < 0,01$) в гр. 20 мг/сут. Снижение жесткости сосудистой стенки составило 23,4% ($p = 0,008$) и 25,7% соответственно, ($p = 0,002$). Достоверная связь между снижением ХС ЛНП и изменениями ЭЗВД, растяжимости и жесткости, отсутствовала. За 24 нед. исследования были зарегистрированы 2 (4%) НЯ, связанные с приемом препарата. Проведенное исследование показывает, что аторвастатин в дозе 10 мг/сут. и 20 мг/сут. при лечении больных ИБС с ГЛП увеличивает ЭЗВД на 40-51%, снижает жесткость сосудистой стенки на 23-26%, увеличивает растяжимость ОСА на 43-45% и хорошо переносится больными [7,8].

В исследовании АТЛАНТИКА (Аторис в Лечении пАциеНТтов с ИБС И дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффеКтивности и безопасности) подробно изучено гиполипидемическое действие аторвастатина (Аторис®, КРКА, Словения), а также его плейотропное влияние на сосудистую стенку. Всего в исследовании участвовали 697 больных, рандомизированных в гр.: А – активной терапии аторвастатином в стабильной дозе 10 мг/сут.; В – активной терапии аторвастатином, предполагавшей титрование дозы препарата от 10 мг/сут., максимум – до 80 мг/сут.; С – гр. обычной терапии, в т.ч. с назначением холестерин-снижающих препаратов. На фоне лечения отмечался выраженный гиполипидемический эффект препарата – снижение атерогенных показателей липидного спектра, в частности ХС ЛНП. Уровень ХС ЛНП в гр. наблюдения составил: в гр. А – до начала лечения 4,30 ммоль/л и через 24 нед. 2,89 ммоль/л; в гр. В – 4,18 ммоль/л до начала лечения и через 24 нед. 2,47 ммоль/л;

в гр. С – 4,19 ммоль/л до начала лечения и через 24 нед. 3,07 ммоль/л, соответственно [5]. У 148 пациентов при УЗИ изучена ЭЗВД плечевой артерии. Медиана ЭЗВД составила 5,4% (3,5; 8,0) в гр. А, 5,1% (3,9; 7,6) – в гр. В и 5,6% (3,2; 8,1) – в гр. С. ЭЗВД плечевой артерии статистически значимо увеличилась только в гр. В через 12 и 24 нед. наблюдения на 27,2% и 31,9% соответственно. В гр. А и С статистически значимая положительная динамика ЭЗВД отсутствовала [3]. Препарат хорошо переносился больными. Результаты представленной работы показывают, что для достижения статистически значимого положительного сосудистого эффекта необходимо титровать дозу аторвастатина до достижения целевого уровня ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л. Терапия аторвастатином в фиксированной стартовой дозе 10 мг/сут. по сосудистому эффекту уступает агрессивной терапии, но значительно превосходит обычное лечение [3,5].

Таким образом, как показывают многочисленные исследования, аторвастатин, в частности Аторис®, является одним из наиболее эффективных современных гиполипидемических средств у больных с ГЛП II А и II Б типов среди препаратов из гр. статинов. Аторвастатин наряду с другими статинами может быть использован как эффективное гиполипидемическое средство при хронических формах ИБС и у больных с ОКС. Как показывает ряд исследований, аторвастатин имеет ряд преимуществ по отношению к другим препаратам из группы статинов, как наиболее эффективное и безопасное ЛС. Особое значение имеют выполненные в России многоцентровые исследования препарата Аторис®, в которых доказана его роль не только как эффективного гиполипидемического средства, но и препарата, обладающего выраженными плейотропными эффектами, в частности на уровне эндотелиальной системы стенки сосудов, что способствует более раннему регрессу атеросклеротических поражений стенки артерий и значительному снижению сосудистых осложнений. Благодаря плейотропным (нелипидным) эффектам аторвастатина открываются большие перспективы его назначения больным с атеросклеротическими сосудистыми поражениями.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Статины и острый коронарный синдром: Мы на пороге нового стандарта лечения. Сердце 2002; 1(1): 44-6.
2. Жданов Г.Г., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Интенсивная терапия острого инфаркта миокарда. Часть 1. Вест интенсив 1996; 4: 15-7.
3. Кулев Б.Д., Агеев Ф.Т. Влияние различных подходов терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия. Кардиология 2009; 5: 4-10.
4. Лагута П.С., Панченко Е.П. Роль аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Ангиол и сосуд хирург 2002; 7(3): 6-12.
5. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жагар Б. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. Кардиология 2008; 11: 4-13.

6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антитромботические препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 1996; 5: 74-85.
7. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование "Фарватер": эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут. на уровень липидов, Реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемией. РМЖ 2006; 14(6): 1-6.
8. Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. Кардиоваск тер профил 2007; 6(3): 68-75.
9. Явелов И.С. Современные подходы к раннему лечению острого инфаркта миокарда. РМЖ 1998; 6(2): 72-82.
10. Altieri DS. Statins benefits begin to sprout. J Clin Invest 2001; 108: 365-6.
11. Aviram M, Hussein O, Rosenblat M, et al. Interactions of platelets, macrophages, and lipoproteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. J Cardivasc Pharmacol 1998; 31: 39-45.
12. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier C, et al. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation.therosclerosis 1998; 271: 80.
13. Axel DI, Riessen R, Runge H, et al. Effects of cerivastatin on human arterial smooth muscle cell proliferation and migration in transfer cocultures. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 619-29.
14. Badaei S, Picard P, Ravandi A, et al. Blokade of endothelin receptors in LDL receptor deficient mice: role of endothelin in macrophage foam cell formation. Cardiovasc Res 2000; 48: 158-67.
15. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. JACC 1998; 32: 2057-64.
16. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes / Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (PROVE IT -TIMI 22). N Eng J Med 2004; 350: 1495-504.
17. Conti CR. Updated pathophysiologic concepts in unstable coronary artery disease. Am Heart J 2001; 141(2 Suppl): S1 2-4.
18. Corsini A, Pazzucconi F, Amaboldi L, et al. Direct effects of statins on the vascular wall. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 773-8.
19. Cruz-Fernandez JM, Loez G-Aranda V et al. Managing acute myocardial infarction: clinical implications of the TIM study. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl. F): F12-8.
20. Darius H, Dessy C, Nelson DR, et al. Accelerated inhibition of platelet activity by clopidogrel loading dose in patients following coronary stent implantation. Eur Heart J 1999; 20: Abstr: Suppl: 252.
21. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzymeA reductase inhibitor, improve endothelial function within 1 month. Circulation 1997; 95: 1126-31.
22. Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. Hydroxymethylglutarylcoenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. Circulation 2001; 103: 113-8.
23. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine Derivatives (Ticlopidine, Clopidogrel) versus Aspirin in Preventing Stroke and Other Serious Vascular Events in High Vascular Risk Patients, issue 2, update software. Oxford, UK: The Cochrane Library, 2000.
24. Hoffmann U, Yanar A, Holinger A. The frequency histogram – A new method for the evaluation of Laser Doppler Flux Motion. Microvascul Res 1990; 40: 293-301.
25. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effects: Reduction of mRNA levels for interleukin-1, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. LifeSci 2000; 67: 863-76.
26. Katznelson S, Wang XM, Chia D, et al. The inhibitory effects of pravastatin on natural killer cell activity in vivo and on cytotoxic T-lymphocyte activity in vitro. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 335-40.
27. Labarere CA, Lee JV, Nelson DR, et al. C-reactive protein arterial endothelial activation, and development of transplantant coronary artery disease: a prospective study. Lancet 2002; 360: 1462-7.
28. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. Circulation 1998; 97: 1129-35.
29. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. Stroke 2000; 31: 2437-49.
30. Laufs U, Kitler H, Konkol C, et al. Impact of HMG CoA reductase inhibition on small in the heart. Cardiovasc Res 2002; 53: 911-20.
31. Lehr HA, Seemuller J, Hubner C, et al. Oxidized LDL-induced leukocyte/endothelium interaction in vivo involves the receptor for platelet-activating factor. Arterioscler Thromb 1993; 13: 1013-8.
32. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000; 21: 1505-18.
33. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. JAMA 2001; 285: 1711-8.
34. Corsini A, Pazzucconi F, Amaboldi L, et al. Direct effects of statins on the vascular wall. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 773-8.
35. Park HJ, Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors up-regulate transforming growthfactor-beta signaling in cultured heart cells via inhibition of geranylgeranylation of RhoA GTPase. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 11525-30.
36. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effects of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation 2000; 102: 2165-8.
37. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. N Engl J Med 1984; 311: 1206-11.
38. Pepper MS. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. Arterioscler Thromb Vase Biol 2001; 21: 1104-17.
39. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. Nature 2006; 440: 1217-21.
40. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. for the CARE Invesgators. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the CARE study. Circulation 1999; 99: 216-23.
41. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patient with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Eng J Med 1998; 339: 1349-57.
42. Raiteri M, Amaboldi L, McGeady P, et al. Pharmacological control of the mevalonate pathway: effect on arterial smooth muscle cell proliferation. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281: 1144-5.

43. Rossen RD. HMG-CoA reductase inhibitors: a new class of antiinflammatory drugs. *JACC* 1997; 30: 1218-9.
44. Ross A, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized Comparison of Enoxaparin Low-Molecular-Weight Heparin With Unfractionated Heparin Adjunctive to Recombinant Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis and Aspirin Second Trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648-52.
45. Savcic M, Hauert J, Bachmann F, et al. Clopidogrel Loading Dose Regimens: Kinetic Profile of Pharmacodynamic Response in Healthy Subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(Suppl 2): 15-9.
46. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekovitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) Study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent Ischemic Events in acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
47. Weitz JV, Hirsch J New antithrombotic agents. *Chest* 1998; 113 (Suppl): 715-27.
48. White HD, Simes J, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317-26.
49. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue Factor in normal vessel wall end in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2839-43.
50. Yancopoulos GP, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407: 242-8.

Поступила 05/02-2010