

Липидные и плеiotропные эффекты аторвастатина у больных высокого кардиоваскулярного риска

Р.С. Карпов, О.А. Кошельская*, А.С. Сушкова

НИИ кардиологии СО РАМН. Томск, Россия

Lipid and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with high cardiovascular risk

R.S. Karpov, O.A. Koshelskaya*, A.S. Sushkova

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Изучить безопасность, гиполипидемическую эффективность и противовоспалительные эффекты 3-месячной терапии генериком аторвастатина (Атомакс®) у пациентов высокого кардиоваскулярного риска с дислипидемией (ДЛП).

Материал и методы. Участвовали 36 пациентов с ДЛП: 17 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) без нарушений углеводного обмена (I группа) и 19 больных сахарным диабетом типа 2 (СД-2) (II группа), из которых у 52,6% документирована ИБС. В течение первого месяца препарат назначали в дозе 10 мг/сут., при отсутствии достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) доза увеличивалась до 20 мг/сут.

Результаты. Снижения ХС ЛНП при приеме начальной дозы составило 33,8% в группе I и 38,8% в группе II; на фоне приема средней дозы 14,3 мг/сут. и 14,1 мг/сут. – 39,8% и 44,6%, соответственно; снижение уровня триглицеридов крови через 3 месяца – 23,3-30,3% у пациентов группы I и 20,6-24,1% – у пациентов группы II. Прирост концентрации ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на 15,6% имел место лишь у пациентов группы I. Под влиянием лечения снижалось содержание в крови С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина 1- β , а у больных СД – еще и концентрации интерлейкина-6.

Заключение. Отмечены хорошая переносимость, выраженный гиполипидемический эффект генерика аторвастатина и его противовоспалительные свойства. Прирост ХС ЛВП на фоне терапии препаратом Атомакс® имеет место лишь у пациентов без СД-2.

Ключевые слова: аторвастатин, высокий кардиоваскулярный риск, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, дислипидемия, С-реактивный белок, провоспалительные цитокины.

Aim. To study the safety, lipid-lowering effectiveness, and anti-inflammatory activity of three-month therapy with generic atorvastatin (Atomax) in patients with high cardiovascular risk and dyslipidemia (DLP).

Material and methods. The study included 36 DLP patients: Group I (n=17) with coronary heart disease (CHD) and normal carbohydrate metabolism, and Group II (n=19) with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and CHD in 52,6%. For one month, Atomax was administered in the dose of 10 mg/d; afterwards, the dose was increased up to 20 mg/d if target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) were not achieved.

Results. The initial Atomax dose resulted in LDL-CH decrease by 33,8% in Group I and by 38,8% in Group II. For the mean dose of 14,1 mg/d, the respective percentages were 39,8% and 44,6%; three month later, they reached 23,3-30,3% and 20,6-24,1%, respectively. Increased concentration of high-density lipoprotein CH (HDL-CH) was observed in Group I only (+15,6%). Additionally, Atomax treatment was associated with decreased blood levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin 1- β , and interleukin-6 (the latter decreased in DM-2 patients only).

Conclusion. Atomax demonstrated good tolerability, lipid-lowering, and anti-inflammatory effects. Increased HDL-CH levels were observed in diabetes-free participants only.

Key words: Atorvastatin, high cardiovascular risk, coronary heart disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, C-reactive protein, pro-inflammatory cytokines.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: koshel@cardio.tsu.ru
Тел.: 8 (3822)55-84-91,
Факс: 8 (3822)55-50-57

[Карпов Р.С. – директор, Кошельская О.А. (* контактное лицо) – вед.н.сотр. отделения атеросклероза и хронической ИБС, Сушкова А.С. – н. сотр. того же отделения].

Известно, что доказательная база эффективности статинов у пациентов высокого кардиоваскулярного риска в настоящее время обширна, и их применение у этой категории больных считается обязательным компонентом первичной и вторичной профилактики атеросклеротических осложнений безотносительно к исходному уровню холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Главным условием успеха терапии является достижение весьма низких целевых значений ХС ЛНП [1,2].

Аторвастатин – один из наиболее эффективных представителей синтетических ингибиторов 3 гидроксид-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) III поколения, при применении которого в дозах 10-80 мг/сут. снижение ХС ЛНП достигает 30-50% [3-9]. Аторвастатин хорошо изучен в контролируемых, клинических исследованиях у разных категорий пациентов высокого кардиоваскулярного риска [6-8,10,11]. Положительное влияние аторвастатина на клинический прогноз этих пациентов связывают как с его липидными, так и нелипидными (плейотропными) эффектами, включая противовоспалительное действие [12-14].

Применение высококачественных генерических статинов позволяет в значительной мере решить проблему высокой стоимости лечения и повысить приверженность пациентов длительной терапии. Одним из таких генериков аторвастатина является препарат Атомаск[®], производимый по всем требованиям международного стандарта качества GMP фармацевтической компанией ЗАО “Макиз-Фарма” (Россия), и показавший гиполлипидемическую эквивалентность с оригинальным аторвастатином [15].

Целью настоящего исследования было изучение безопасности, гиполлипидемической эффективности и ряда плейотропных эффектов 3-месячной терапии препаратом Атомаск[®] у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), обусловленных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом типа 2 (СД-2).

Материал и методы

В исследование включены 36 пациентов высокого кардиоваскулярного риска: 17 больных ИБС со стабильной стенокардией не выше II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов с дислипидемией (ДЛП) (уровень ХС ЛНП > 3,5 ммоль/л) без нарушений углеводного обмена (группа I) и 19 пациентов с СД-2 и ДЛП, из которых у 10 больных (52,6%) была документирована ИБС со стабильной стенокардией I-II ФК (группа II). Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Все пациенты находились на регулярной кардиоактивной терапии, уровень исходного артериального давления (АД) на фоне проводимой антигипертензивной терапии не превышал 140/90 мм рт.ст., подавляющее большинство больных прежде статины не принимали.

В исследовании не участвовали больные с уровнем общего холестерина (ОХС) крови > 9,0 ммоль/л, высокой гипертриглицеридемией (ГТГ) – триглицериды (ТГ) > 4,5 ммоль/л, СД типа 1, заболеваниями печени в активной фазе или при активности трансаминаз крови, более чем в 2 раза превышающих верхнюю границу нормы (ВГН), при уровне креатинфосфокиназы (КФК) крови более чем в 2 раза превышающем ВГН, при наличии беременности или в периоде лактации.

Целевым уровнем ХС ЛНП при назначении терапии у больных ИБС и ее сочетании с СД считали его снижение < 2,5 ммоль/л, у больных СД без установленной ИБС – < 3,0 ммоль/л. У всех пациентов начальная доза препарата Атомаск[®] в первый месяц лечения составила 10 мг/сут., затем при отсутствии достижения целевого уровня ХС ЛНП доза увеличивалась до 20 мг/сут.

Содержание ОХС и ТГ исследовали ферментативным методом с использованием наборов фирмы “Boehringer Mannheim” и “Bioscon” (Германия). Содержание ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли в супернатанте после полиионной преципитации ХС ЛНП и липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) реагентом фирмы “Boehringer Mannheim” и “Bioscon”. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedwald W. (1972) [16]. В качестве контрольного материала использовались сыворотки “Precinorm L”, “Precipath L” той же фирмы.

Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) проводили методом прямого флуоресцентно-поляризационного иммуноанализа на автоматизированном анализаторе TDX-FLX (USA, ABBOT). Концентрацию в крови провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β) и интерлейкина-6 (IL-6) оценивали методом иммуоферментного

Таблица 1
Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Гр I (n=17)	Гр II (n=19)
Пол (муж/жен)	5/12	6/13
Возраст, лет	58,5 \pm 2,1	57,6 \pm 0,8
Длительность ИБС, годы	3,65 \pm 0,9 (0,5-12)	2,34 \pm 0,88 (0-12)
Доля больных с перенесенным ИМ, %	23,5	10,5
Длительность АГ, годы	13,9 \pm 2,4 (3-33)	15,9 \pm 1,89 (6-35)
Длительность СД, годы	-	12,1 \pm 1,6 (1-27)
ИМТ, кг/м ²	30,7 \pm 1,48	33,9 \pm 1,1*
САД, мм рт.ст.	130,0 \pm 3,4	136,6 \pm 3,25
ДАД, мм рт.ст.	83,8 \pm 2,4	83,4 \pm 1,84
Доля пациентов с ожирением (ИМТ >30, кг/м ²), %	58,8	84,2
Доля пациентов с избыточным весом (ИМТ 25-29,9, кг/м ²), %	29,4	15,8
ОТ/ОБ	0,91 \pm 0,02	0,97 \pm 0,02*
HbA1c, %	7,71 \pm 0,18	9,45 \pm 0,32**
Доля больных с каротидным атеросклерозом, %	82,4	63,2

Примечание: * – p<0,05, ** - p<0,001 достоверность различий между группами; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер.

Таблица 2

Показатели липид-транспортной функции крови на фоне 1-месячной терапии препаратом Атомакс® (M±m)

Показатели	Гр I		Гр II	
	Исход (n=17)	1 мес. (n=17)	Исход (n=18)	1 мес. (n=18)
ОХС, ммоль/л	6,85±0,28	5,04±0,12***	6,46±0,24	4,68±0,22***
ТГ, ммоль/л	2,11±0,2	1,49±0,12**	2,64±0,18#	2,03±0,18**, #
ХС ЛНП, ммоль/л	4,41±0,25	2,96±0,13***	4,07±0,22	2,51±0,18***
ХС ЛВП, ммоль/л	1,29±0,07	1,39±0,06	1,18±0,04	1,24±0,06
ИА	3,66±0,21	2,22±0,15***	3,53±0,21	2,06±0,15**

Примечание: ** – p<0,01; *** – p<0,001 – достоверность различий в сравнении с исходом; # – p<0,05 – достоверность различий между группами.

анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы “Протеиновый контур” (Санкт-Петербург). Содержание противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (IL-10) определяли, используя наборы фирмы “Biosource” (США). У больных СД исследовали содержание в крови гликозилированного гемоглобина А (HbA1c), а также базальные и постпрандиальные концентрации в крови инсулина и С-пептида. В процессе лечения контролировали общие анализы крови, мочи, содержание трансаминаз и КФК.

Для статистического анализа фактического материала использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с применением критерия Шапиро-Вилка. Методы описательной статистики включали вычисление средних значений (M) и стандартных отклонений (SD) для нормального распределения; медиану (Me) и 25-й/75-й процентиля для распределения, отличного от нормального. Для изучения динамики показателей или сравнения выборок с правильным распределением использовали критерий Стьюдента, при неправильном распределении – критерий Вилкоксона для оценки динамики показателей и критерий Манна-Уитни для сравнения выборок.

Результаты

Переносимость препарата Атомакс® была в целом хорошей. В одном (2,78%) случае препарат был отменен у пациента гр. II из-за побочных реакций в виде диспепсических явлений, развившихся через 2 нед. от начала приема препарата. На третьем мес. из исследования выбыли 3 пациента (2 пациента из гр. I и 1 пациент из гр. II) в связи с некомплаентностью. В итоге, оценка эффективности терапии препаратом Атомакс® выполнена у 35 больных, завершивших месячный курс лечения, в т.ч. у 17

пациентов I гр. и у 18 – II гр.) и у 32 пациентов (в т.ч. у 15 пациентов I гр. и 17 – II гр.), завершивших 3-месячный курс лечения.

Целевой уровень ХС ЛНП при приеме начальной дозы препарата Атомакс® 10 мг/сут. через 1 мес. был достигнут у 23,5% больных гр. I и у 55,6% из гр. II. Дозы препарата Атомакс® были увеличены до 20 мг/сут. у 58,8% больных I гр. и у 38,9% II гр. Средняя доза препарата Атомакс® после ее повышения у пациентов I и II гр. составила 14,3 мг/сут. и 14,1 мг/сут., соответственно. Через 3 мес. лечения после коррекции дозы доля больных, достигших целевых значений ХС ЛНП, в I и II гр. составила 60% и 70,6% соответственно.

Динамика показателей липид-транспортной функции крови в ходе терапии препаратом Атомакс® представлена в таблицах 2 и 3.

В обеих группах имело место значительное, не имеющее существенных различий по степени выраженности, снижение уровней ОХС, ХС ЛНП и индекса атерогенности (ИА). Средние значения ОХС на фоне приема препарата Атомакс® в дозе 10 мг/сут. понизились на 25,1% – у пациентов без нарушений углеводного обмена (гр. I) и на 27,8% у больных СД (гр. II); после увеличения дозы на 3 мес. лечения – на 31,7% и 32,2%, соответственно. Снижение уровня ХС ЛНП на фоне начальной дозы препарата Атомакс® у недиабетических пациентов составило 33,8%, у больных СД – 38,8%, после коррекции дозы – 39,8% и 44,6%, соответственно.

Важно отметить, что достоверный прирост содержания ХС ЛВП имел место лишь у больных без СД и только после коррекции дозы на 3 мес. лечения, когда произошло повышение концентрации ХС ЛВП у этих пациентов на 15,6%.

Таблица 3

Показатели липид-транспортной функции крови на фоне 3-месячной терапии препаратом Атомакс® (M±m)

Показатели	Гр I		Гр II	
	Исход (n=15)	3 мес. (n=15)	Исход (n=17)	3 мес. (n=17)
ОХС, ммоль/л	6,83±0,29	4,75±0,17***	6,47±0,25	4,49±0,21***
ТГ, ммоль/л	2,1±0,2	1,51±0,17**	2,62±0,19#	1,94±0,18**, #
ХС ЛНП, ммоль/л	4,39±0,27	2,48±0,12***	4,1±0,23	2,37±0,19***
ХС ЛВП, ммоль/л	1,26±0,07	1,42±0,07*	1,17±0,05	1,23±0,05
ИА	3,76±0,22	1,95±0,16***	3,56±0,22	1,97±0,17***

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – достоверность различий в сравнении с исходом; # – p<0,05 – достоверность различий между группами.

Таблица 4

Динамика маркеров воспаления на фоне 3-месячной терапии препаратом Атомакс® (Ме (Q_{25%}-Q_{75%}))

Показатели	Гр I		Гр II	
	Исход (n=15)	3 мес. (n=15)	Исход (n=17)	3 мес. (n=17)
СРБ, мг/л	5,5 (0,5-7,3)	2,20 (0,2-3,1)	7,6 (5,4-10,2)	3,80(0,01-7,4)**
TNF-α, пкг/мл	32,51 (11,11-70,49)	21,89(2,26-29,55)*	30,4 (11,97-49,7)	20,5(4,62-36,7)**
IL-1β, пкг/мл	32,67 (21,68-65,71)	13,4(0,21-28,3)**	46,23 (18,2-66,8)	22,8(13,1-38,0)*
IL-6, пкг/мл	16,87 (10,62-35,78)	12,48 (8,8-16,81)	22,1 (15,76-41,4)	12,66(7,1-16,01)***
IL-10, пкг/мл	3,31 (3,21-4,16)	3,65(3,16-3,92)	3,5 (3,1-3,86)	3,63 (3,28-4,16)

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 достоверность различий в сравнении с исходом.

Среднее снижение содержания ТГ крови при приеме начальной дозы препарата Атомакс® составило 23,3% и 20,6% в I и II гр., соответственно; при этом средние значения ТГ в сыворотке крови через 1 мес. лечения были существенно ниже, чем в группе больных СД, достигая нормального уровня у 70,6% пациентов I гр. Уменьшение концентрации ТГ у больных СД также было весьма значительным уже на 1 мес. терапии, составив 20,6%, а к 3 мес. – 24,1%, при этом нормализация уровня ТГ крови произошла у половины диабетических пациентов.

В таблице 4 отражена динамика уровня в крови изученных маркеров воспаления на фоне терапии препаратом Атомакс®.

Исходные концентрации СРБ, определенно-го высокочувствительным методом, в обеих группах превышали нормальный показатель, особенно это было выражено у больных СД: средние значения содержания СРБ у них составляли 7,60 мг/л. Через 3 мес. лечения уменьшение концентрации СРБ у больных СД составило 50,2%, тогда как у пациентов без СД медианные значения уровня СРБ проявляли выраженную тенденцию к снижению (p=0,05).

В обеих группах больных достоверно и в равной степени снизились концентрации TNF-α: у пациентов без СД медианные значения этого показателя уменьшились на 32,1%, у больных СД – на 37,6%. Такая же динамика была характерна для другого провоспалительного фактора – IL-1β. Уменьшение более высокого исходного уровня провоспалительного IL-6 имело место у больных СД, тогда как у пациентов без СД отмечена лишь тенденция к снижению концентрации этого провоспалительного цитокина. Существенной динамики содержания одного из противовоспалительных цитокинов – IL-10 не наблюдалось ни в одной из групп пациентов.

В процессе лечения отсутствовали существенные изменения средних значений уровня HbA1c, которые исходно составили 9,5±0,33 ммоль/л, через 3 мес. терапии – 9,8±0,33 ммоль/л. Отсутствовала существенная динамика базальных и постпрандиальных значений концентраций инсулина до лечения: 12,4±1,9 мкЕд/мл

и 11,3±1,4 мкЕд/мл и через 3 мес. терапии: 11,3±1,4 мкЕд/мл и 44,7±7,2 мкЕд/мл, соответственно и С-пептида крови до лечения: 2,44±0,35 нг/мл и 4,93±0,9 нг/мл и после лечения: 2,34±0,25 нг/мл и 5,09±0,72 нг/мл, соответственно.

Обсуждение

Согласно результатам крупного российского эпидемиологического исследования ОСКАР-2006 (ЭпидемиОлогия и оСобенности терапии пациентов высоКого риска в реАльной клинической пРактике), уровень ХС ЛНП у среднестатистического пациента с ИБС, не принимающего статины, в реальной клинической практике составляет в среднем 4,46 ммоль/л [17]. Чтобы достичь рекомендованного в настоящее время целевого уровня ХС ЛНП [2], его необходимо понизить на 44-55%. Получить такое снижение реально либо при монотерапии наиболее мощными современными статинами (аторвастатин, розувастатин), либо с помощью комбинированной гиполипидемической терапии.

Высокая гиполипидемическая эффективность аторвастатина доказана во многих многоцентровых, международных исследованиях [3-11], что позволяет рекомендовать его широко использовать у больных ИБС и у пациентов без ИБС, имеющих высокий риск развития ССО и гиперлипидемию – при артериальной гипертензии (АГ) и СД-2. Продемонстрированы преимущества аторвастатина перед другими препаратами класса статинов во влиянии на сердечно-сосудистый прогноз [10] и прогрессирование атеросклероза [18]. Следует отметить хорошую переносимость аторвастатина даже при применении высоких доз (до 80 мг/сут.) [7,10, 11,18].

В настоящее время в мире проявилась тенденция к росту случаев назначения высококачественных генериков класса статинов, что существенно сокращает стоимость лечения, делает реальным использование в реальной клинической практике интенсивных режимов статинотерапии и способствует росту приверженности пациентов лечению. Одним из таких препаратов является генерический аторвастатин отечественного производства – Атомакс®, производимый

в соответствии с требованиями международного стандарта качества GMP [15,19].

Оценка клинической эффективности 3-месячного курса лечения аторвастатином проведена у 36 больных высокого кардиоваскулярного риска на фоне ИБС и/или СД-2 с ДЛП (при уровне ХС ЛНП > 3,5 ммоль/л).

Поскольку положительное влияние статинов на сердечно-сосудистый прогноз объясняют замедлением процессов атеросклероза в коронарных артериях, что связано не только с реализацией их гиполипидемического действия, но и дополнительных сосудистых эффектов, включая противовоспалительный, представляется важным в ходе исследования оценить степень влияния препарата Атомакс® на содержание маркеров субклинического воспаления и ростовых факторов, тем более что диабетическая васкулопатия *a priori* является состоянием хронического субклинического воспаления.

Была продемонстрирована хорошая переносимость препарата Атомакс®: в течение 3 мес. лечения препарат был отменен по причине развития побочных явлений лишь в одном случае (2,8%). Полученные данные подтверждают наличие у препарата Атомакс® в дозе 10-20 мг/сут. выраженного гиполипидемического эффекта, степень которого была приблизительно равной у больных СД и у пациентов без СД. Относительный процент снижения ХС ЛНП через 1 мес. приема препарата Атомакс® (в начальной дозе 10 мг/сут.) составил у больных ИБС без нарушений углеводного обмена и у пациентов с СД, включая больных с сочетанием ИБС и СД, 33,8% и 38,8%, соответственно; на 3 мес. лечения на фоне приема средней дозы 14,3 мг/сут. и 14,1 мг/сут. – 39,8% и 44,6%, соответственно, что сопоставимо с гиполипидемической эффективностью оригинального аторвастатина. В сравнительных исследованиях ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) [3], Karalis DG, et al. [4], NASDAC [5] оригинальный аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снижал уровень ХС ЛНП на 35,7%-38%, в дозе 20 мг/сут. – на 42-46%. Согласуются также с полученными данными и результаты крупных рандомизированных исследований таких, как ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [6], TNT (Treating to New Targets) [7] и CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [8], где оригинальный аторвастатин применяли в дозе 10 мг/сут.: среднее снижение уровня ХС ЛНП составило 33,9%, 35% и 40%, соответственно.

В настоящем исследовании среднее снижение содержания в крови ТГ при применении начальной дозы препарата Атомакс® 10 мг/сут. достигло у пациентов без нарушений углеводного обмена – 23,3%, у больных СД – 20,6%; при приеме препарата Атомакс® в средней дозе 14,3-14,1 мг/сут. –

30,3% и 24,1%, соответственно. Это согласуется с результатами крупных исследований оригинального аторвастатина: в уже упомянутых работах [3,4] степень уменьшения ТГ составила 18% и 22%, соответственно. В исследовании CARDS при назначении оригинального аторвастатина в дозе 10 мг/сут. у больных СД ТГ понизились на 21% в сравнении с плацебо [8].

Главным отличием эффективности терапии препаратом Атомакс® между больными СД и без него явилось то, что существенный прирост содержания ХС ЛВП имел место лишь у пациентов без СД и после коррекции дозы, составив 15,6%, тогда как у больных СД достоверного увеличения уровня ХС ЛВП не произошло. Полученные данные подтверждаются результатами крупных исследований аторвастатина в диабетической популяции: так в исследовании CARDS изменения содержания ХС ЛВП при лечении оригинальным аторвастатином составили лишь 1% [8].

Было показано также, что 3-месячная гиполипидемическая терапия препаратом Атомакс® сопровождается снижением уровня маркеров воспаления – СРБ, TNF- α и IL-1 β , а у больных СД и содержания IL-6. Это объясняет наличие у препарата Атомакс® противовоспалительных свойств. Среди возможных механизмов противовоспалительного действия статинов в литературе обсуждается уменьшение содержания липидных иммунных комплексов к ХС ЛНП, растворимых межклеточных молекул адгезии-1, продукции и/или активности TNF- α и IL-1 β [20,21], что может быть связано со снижением индукции их матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) [22,23]. Известно, что TNF- α угнетает киназную активность инсулиновых рецепторов и может индуцировать состояние инсулинорезистентности [24], а также оказывает супрессирующее влияние на эндотелиальную NOS [22], весьма вероятно, что снижение концентрации этого цитокина может сопровождаться повышением тканевой и сосудистой инсулиночувствительности и улучшением эндотелиальной функции.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют хорошую переносимость, выраженный гиполипидемический эффект 3-месячного лечения препаратом Атомакс® (10-20 мг/сут.) у больных с высоким кардиоваскулярным риском, ДЛП, сопоставимым с таковым у оригинального аторвастатина, а также его противовоспалительные свойства. В зависимости от дозы, на фоне приема препарата Атомакс® снижается уровень ТГ крови на 23,3-30,3% у больных без нарушений углеводного обмена и на 20,6-24,1% – у пациентов с СД. В отличие от больных СД у больных ИБС с ДЛП без нарушений углеводного обмена при лечении препаратом Атомакс® происходит существенное увеличение содержания ХС ЛВП на 15,6%.

Литература

1. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, III пересмотр. Приложение 3 к журналу "Кардиоваск тер профил" 2007; 6.
3. Kafonek S, Goldner D. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin at six weeks. *ASSET Investigators. Am J Cardiol* 2001; 87(5): 554-9.
4. Karalis DG, Ross AM, Vacari RM. 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.
5. Jones PH, McKenney JM, Karalis DG. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Evide. Based Cardiovasc Med* 2005; 9(2): 98-101.
6. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. 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 controlled lipid-lowering trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl Med* 2005; 352(14): 1425-35.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al., on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
9. Insull W, Kafonek S, Goldner D. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin at six weeks. *ASSET Investigators. Am J Cardiol* 2001; 87(5): 554-9.
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
11. 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.
12. Souza-Costa DC, Sandrim VC, Lopes LF, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin: modulation by the T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene. *Atherosclerosis* 2006; 197(1): 467-8.
13. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование "ФАРВАТЕР". Часть 1. Влияние аторвастатина 10-20 мг/сут. На уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией. *Кардиология* 2006; 9: 4-10.
14. Castro PF, Miranda R, Verdejo HE, et al. Pleiotropic effects of atorvastatin in heart failure: role in oxidative stress, inflammation, endothelial function, and exercise capacity. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(4): 435-41.
15. Малышев П.П., Каминная В.И., Рожкова Т.А. и др. Сравнительная гиполипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атомаск и Липримар у пациентов с гиперхолестеринемией. *Эффект фармакогер кардиол ангиол* 2007; 3: 2-6.
16. Friedwald WT, Levy RJ, Fredricson DS. Estimation of the low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 256: 2835-8.
17. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5: 58-63.
18. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
19. Малышев П.П., Рожкова Т.А., Каминная В.И., Кухарчук В.В. Эффективность и переносимость средних доз атомаска (аторвастатина) у пациентов с дислипидемией. *Фарматека* 2008; 20: 1-4.
20. Аронов Д.М. Симвастатин. Москва "Триада-Х" 2002; 80 с.
21. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1 β , interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000; 67: 863-76.
22. Balduino W, Mazzoni E, Carloni S, et al. Prophylactic but not delayed administration of simvastatin protects against long-lasting cognitive and morphological consequences of neonatal hypoxic-ischemic brain injury, reduces interleukin-1 and tumor necrosis factor-mRNA induction, and does not affect endothelial nitric oxide synthase expression. *Stroke* 2003; 34: 2007-12.
23. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1 β , interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000; 67: 863-76.
24. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-8.

Поступила 11/03-2009