

## Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндоте- лия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки

А.В. Сусеков, Т.А. Рожкова, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова, Б.Д. Кулев, Т.В. Балахонова, М.Ю. Зубарева, В.П. Масенко, А.Н. Рогоза, В.В. Кухарчук

Российский научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

## Randomized study FARVATER: Part II. Atorvastatin effects on endothelial function, vascular wall distensibility and stiffness

A.V. Susekov, T.A. Rozhkova, M.I. Tripoten', O.A. Pogorelova, B.D. Kulev, T.V. Balakhonova, M.Yu. Zubareva, V.P. Masenko, A.N. Rogoza, V.V. Kukharchuk

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development.  
Moscow, Russia

**Цель.** Изучить влияние аторвастатина в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на содержание липидов, С-реактивного белка, фибриногена и структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и первичной гиперлипидемией (ГЛП).

**Материал и методы.** 50 больных ИБС с ГЛП были рандомизированы на постоянный, без титрации дозы, прием аторвастатина 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на период 24 недели. Оценивались эффект аторвастатина на липиды, переносимость лечения и влияние этой терапии на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки.

**Результаты.** Через 24 недели терапии аторвастатином в дозах 10 мг и 20 мг/сут. достигнуто снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 34,9% и 43,9% соответственно ( $p < 0,001$ ). Исходные показатели функциональных параметров сосудистой стенки у больных статистически не различались и составили: для эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) 7,2% и 6,4%; растяжимости (DC) сосудистой стенки общей сонной артерии (ОСА) – 21,3 и 18,7 10<sup>-3</sup>/кПа; жесткости (индекс  $\beta$ ) – 8,0 и 9,1 усл.ед. соответственно. Через 3 месяца лечения в группе пациентов, получавших 10 мг/сут. аторвастатина, отмечено достоверное увеличение ЭЗВД на 40,2%, в группе 20 мг/сут. – на 51,3%. Через 24 недели терапии аторвастатином достоверно увеличилась растяжимость ОСА на 45,3% ( $p < 0,01$ ) в группе 10 мг/сут. и на 43,6% ( $p < 0,01$ ) в группе 20 мг/сут. Снижение жесткости сосудистой стенки составило 23,4% ( $p = 0,008$ ) и 25,7% ( $p = 0,002$ ) соответственно. Достоверная связь между снижением ХС ЛНП и изменениями ЭЗВД, растяжимости и жесткости, отсутствовала. За 24 недели исследования были зарегистрированы 2 (4%) побочных явления, связанные с приемом препарата.

**Заключение.** 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.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, аторвастатин, сосудистая стенка, функция эндотелия.

**Aim.** To study atorvastatin (10 and 20 mg/d) effects on lipid, C-reactive protein, and fibrinogen levels, vascular wall structure and function in patients with coronary heart disease (CHD) and primary hyperlipidemia (PHL).

**Material and methods.** In total, 50 CHD and PHL patients were randomized into two stable-dose atorvastatin groups (10 or 20 mg/d) for 24 weeks. Atorvastatin effects on lipid levels, endothelial function, vascular wall distensibility and stiffness, as well as treatment tolerability, were examined.

**Results.** Twenty-four-week atorvastatin therapy (10 or 20 mg/d) reduced low-density lipoprotein cholesterol

(LDL-CH) level by 34,9% and 43,9%, respectively ( $p < 0,001$ ). At baseline, vascular wall functional parameters did not differ significantly, reaching 7,2% and 6,4% for endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), 21,3 and 18,7 10<sup>-3</sup>/kPa for vascular wall distensibility (DC) of common carotid artery (CCA); 8,0 and 9,1 Units for vascular wall stiffness (beta-index), respectively. Three-month therapy was associated with significant increase in EDVD – by 40,2% in 10 mg/d group, and by 51,3% in 20 mg/d group. After 24 weeks of the treatment, CCA distensibility increased by 45,3% ( $p < 0,01$ ) and 43,6% ( $p < 0,01$ ) in 10 and 20 mg/d groups, respectively. Vascular wall stiffness decreased by 23,4% ( $p = 0,008$ ) and 25,7% ( $p = 0,002$ ), respectively. There was no significant association between LDL-CH decrease and EDVD, distensibility or stiffness dynamics. During 24-week follow-up, 2 adverse events (4%), linked to atorvastatin therapy, were registered.

**Conclusion.** In CHD and PHL patients, atorvastatin (10-20 mg/d) increased EDVD by 40-51%, CCA distensibility by 43-45%, reduced vascular wall stiffness by 23-26%, and was well tolerated.

**Key words:** Atherosclerosis, coronary heart disease, dyslipidemia, atorvastatin, vascular wall, endothelial function.

## Введение

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-Ко-А редуктазы) (статины) занимают лидирующее место в лечении больных с атеросклерозом и его осложнениями. Это связано с большой доказательной базой по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности, полученной в плацебо-контролируемых, клинических исследованиях [1-4]. Первое сообщение об успешном клиническом применении аторвастатина появилось в научной литературе в 1995г [5]. В течение последних 10 лет этот синтетический статин III генерации был хорошо изучен в рандомизированных, клинических исследованиях с «суррогатными» и «твердыми» конечными точками [4,6-14]. Результаты многоцентровых исследований аторвастатина в высокой дозе 80 мг/сут. у больных после инфаркта миокарда (ИМ) IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering study) [11] и у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [12] оказались, по сути дела, отрицательными. Перспективы лечения аторвастатином в высоких дозах представляются весьма ограниченными, за исключением, пожалуй, пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) MIRACL (the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) [6,7], и больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) TNT (the Treating to New Targets) [10]. Гиполипидемическая эффективность аторвастатина хорошо изучена в многочисленных, сравнительных исследованиях, наиболее известное из которых CURVES (Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia) было выполнено в США в середине 90-х годов [15]. В этом исследовании при лечении аторвастатином 10-40 мг/сут. было достигнуто дозозависимое снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 38-

51%. Положительные клинические эффекты статинов и аторвастатина, в частности, связаны не только и не столько со снижением уровня ХС ЛНП, но и со многими плеiotропными (нелипидными) эффектами [16-24]. К ним относят улучшение функции эндотелия (ЭФ), снижение активности воспаления в сосудистой стенке и количества vasa-vasorum в области атеросклеротической бляшки, антиокислительный эффект и другие.

Основной целью рандомизированного клинического исследования «ФАРВАТЕР» (ЭФфективность действия Аторвастатина на сосудистую стенку и СРБ) было изучение сравнительной эффективности аторвастатина (Аторис®, КРКА, Словения) в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на содержание липидов, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фибриногена и функциональное состояние сосудистой стенки у больных ИБС и первичной гиперлипидемией (ГЛП). Результаты по гиполипидемической эффективности Аториса®, его влиянию на СРБ и уровень фибриногена были представлены в первой публикации по исследованию ФАРВАТЕР [25]. Согласно основным результатам по гиполипидемической эффективности, лечение Аторисом® в дозе 10 мг/сут. привело к достоверному снижению уровня ХС ЛНП на 34,9%, в дозе 20 мг/сут. – на 43,9% соответственно. Достоверных изменений в концентрациях СРБ и фибриногена в ответ на лечение Аторисом® 10 мг и 20 мг/сут. получено не было. Лечение переносилось хорошо, серьезные побочные эффекты, связанные с приемом этого препарата отсутствовали.

В этой статье будут представлены результаты исследования ФАРВАТЕР, посвященные изучению влияния Аториса® в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** Дизайн исследования ФАРВАТЕР был представлен ранее [25]. Это открытое, проспективное, без повышения дозы, сравнительное, рандомизированное, 24-недельное исследование. Дизайн и протокол были утверждены на заседании Этичес-

кого Комитета ФГУ РКНПК Росздрава. В исследование были включены пациенты, ранее принимавшие участие в Московском Исследовании по Статинам – MSS (Moscow Statin Survey) [26,27]. Критерии включения в исследование ФАРВАТЕР были сформулированы на основании исходных данных больных ИБС с дислипидемией (ДЛП), участвовавших в исследовании MSS. Согласно критериям включения в исследовании ФАРВАТЕР участвовали мужчины и женщины 35-70 лет со стабильной ИБС с уровнем общего ХС (ОХС)  $\leq 7,5$  ммоль/л на фоне низкохолестериновой диеты, с активностью аспаратаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ) на скрининговом визите не более 20% от верхнего предела нормы (ВПН), давшие устное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не были включены больные с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), пациенты с исходным уровнем ТГ  $\geq 4,5$  ммоль/л, курившие  $> 5$  сигарет в сутки, больные с вторичными ДЛП, обусловленными болезнями печени, почек, поджелудочной железы. В ФАРВАТЕР не вошли больные, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ) или операции реваскуляризации миокарда за 3 месяца до визита рандомизации. Согласно дизайну исследования, пациенты были рандомизированы на постоянный прием 10 мг/сут. и 20 мг/сут. аторвастатина без титрации дозы на период 24 недели. Анализы крови на липиды, активность печеночных ферментов, уровень вч-СРБ и фибриногена брались исходно, через 6, 12 и 24 недели терапии. Исследование ЭФ проводили исходно и через 12 недель лечения, податливости и жесткости сосудистой стенки – исходно и через 24 недели лечения.

**Пациенты.** В скрининге приняли участие 84 пациента, в исследование были включены 50 больных (23 мужчины и 27 женщин), которые с помощью компьютерной программы «RANCODE» были рандомизированы на прием аторвастатина 10 мг/сут. или 20 мг/сут. Средний возраст больных составил  $60,8 \pm 7,8$  лет. У всех пациентов была документированная ИБС. 22 пациента (44%) в прошлом перенесли ИМ, 1 пациент – операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), артериальная гипертензия (АГ) была у большинства (45 из 50) больных. 4 пациента в прошлом перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у 3 были различные нарушения ритма сердца. Исходные показатели липидов у этих больных были достаточно высокими – средний уровень ОХС – 6,22 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,15 ммоль/л, исходные показатели активности АСТ, АЛТ и креатинкиназы (КК) в норме. Влияние аторвастатина на ЭФ, эластичность (СС) и растяжимость (СД) сосудистой стенки оценивали у 20 пациентов из каждой группы (10 мг и 20 мг). В статистический анализ были включены пациенты, завершившие все визиты по исследованию сосудов – 15 больных из группы 10 мг/сут. аторвастатина и 17 пациентов из группы больных, получавших аторвастатин 20 мг/сут. В течение всего исследования текущая сердечно-сосудистая терапия у больных не менялась. Измерение ЭФ (эндотелий-зависимая вазодилатация – ЭЗВД) проводилось исходно и через 12 недель терапии Аторисом®, поскольку динамика этого показателя по данным литературы наблюдается в первые 7-14 дней после начала терапии статинами. Изучение СД и СС общей сонной артерии (ОСА) проводили исходно и через 24 недели лечения разными доза-

ми аторвастатина. По данным исследования ASAP (the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention study) [38], достоверная динамика этих показателей может быть зарегистрирована не ранее полугода от начала лечения, даже с использованием высоких доз аторвастатина, поэтому параметры СД и СС ОСА не ранее 24 недель от начала гиполипидемического лечения.

Известно, что антигипертензивная терапия per se способствует улучшению ЭФ и эластических свойств сосудов [40]. Поскольку большинство больных (90%) в исследовании ФАРВАТЕР имели в основном диагнозе АГ, важно было вычленить эффект от терапии статинами от влияния антигипертензивной терапии.

До включения в исследование все больные получали лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистами кальция,  $\beta$ -адреноблокаторами в постоянных дозах в течение не менее 3 месяцев; артериальное давление (АД) до включения в исследование было стабилизировано и оставалось таковым в течение 24 недель (таблица 1). Для оценки терапии статинами наряду с показателями ЭЗВД, СД ОСА, которые зависят от колебаний АД, был использован индекс жесткости  $\beta$ , при подсчете которого влияние АД нивелируется (см. ниже). Средние исходные значения АД в группах пациентов, лечившихся разными дозами Аториса® 10 мг/сут. и 20 мг/сут. было в пределах нормы – 124/75 и 123/75 мм рт.ст., соответственно (таблица 1).

**Биохимические методы исследования.** Биохимическая часть работы была выполнена в лаборатории клинической биохимии ФГУ РКНПК Росздрава (профессор В.Н.Титов). Методы проведения биохимических проб, определения уровня вч-СРБ и фибриногена подробно описаны в предыдущей публикации [25].

**Метод исследования ЭЗВД.** Метод оценки ЭФ включал в себя исследование сосудодвигательной ЭФ при помощи оценки поток-зависимой дилатации (ПЗВД) плечевой артерии (ПА) по методу, описанному ранее Celermajer DS, et al. 1992 [28]. Исследование ЭФ проводили в положении пациента лежа на спине. Правая ПА сканировалась в продольном сечении на протяжении 3-5 см выше локтевого сгиба. Глубина и усиление ультразвукового сигнала подбирались для получения оптимального изображения ПА с наилучшей визуализацией границы раздела «интима-просвет сосуда» передней и задней стенок; данные параметры оставались неизменными на протяжении всего исследования. Во время получения изображения ПА фиксировались анатомические ориентиры, такие как вены или связки, для регистрации одного и того же сегмента в ходе всего исследования. Манжету сфигмоманометра с давлением на 30-50 мм рт.ст. выше систолического АД (САД) накладывали на плечо проксимальнее места сканирования ПА, затем производилась артериальная окклюзия с помощью нагнетания воздуха в манжету. Через 5 мин проводили декомпрессию манжеты, что кратковременно повышало кровяное давление в ПА (состояние реактивной гиперемии). После декомпрессии манжеты продольное изображение ПА регистрировалось непрерывно на протяжении 90 секунд. В течение всего исследования изображение ПА синхронизировалось с R-зубцом на электрокардиограмме (ЭКГ); все измерения диаметра (D) производились в конце диастолы. Изображения ПА фиксировались одновременно на видеоманитофон SVHS и в базу данных автоматизированной рабочей станции

Таблица 1

Влияние лечения аторвастатином в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на АД

	Аторвастатин 10 мг/сут. (n=15) M(SD)	Аторвастатин 20 мг/сут. (n=17) M(SD)
АД, мм рт.ст.		
Исходно #		
САД	124,1 (15,1)	123,4 (24,9)
ДАД	75,2 (8,7)	75,0 (10,1)
24 нед #		
САД	125,0 (17,3)	123,6 (26,6)
ДАД	75,0 (8,8)	72,6 (11,1)
Δ%	нд	нд

Примечание: # - статистические различия между группами исходно, через 12 и 24 недели недостоверны; Δ - изменение показателя (%).

MultiVox. D ПА оценивали исходно (после 10-минутного отдыха пациента), через 60 сек и 90 сек после декомпрессии манжеты. ПЗВД ПА вычисляли по формуле:

$$ПЗВД = \{(D_{реак.гип.} - D_{исх}) / D_{исх}\} \cdot 100\%$$

где D<sub>реак.гип.</sub> – максимальный D ПА через 60 или 90 сек. после декомпрессии манжеты, D<sub>исх</sub> – исходный D ПА.

Средние исходные значения ЭЗВД в группах, получавших 10 мг/сут. и 20 мг/сут. Аториса®, составили 7,7% и 6,3% соответственно. Динамика этого показателя была оценена по средним значениям ЭЗВД исходно и спустя 12 недель терапии Аторисом® в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут.

**Исследование растяжимости и жесткости сосудистой стенки.** Для определения параметров податливости и жесткости ОСА использовалась ультразвуковая система VIVID 7 (GE) с линейным датчиком с частотой 14,0 МГц. После 10 мин. отдыха у пациента, в положении лежа на спине, измеряли АД на плече методом Короткова. ОСА сканировались в В-режиме на участке 15-20 мм до бифуркации ОСА. При оптимальной визуализации ОСА в В-режиме изображение переводилось в режим увеличения так, чтобы просвет и параллельные стенки сосуда располагались в центре изображения продольного сечения ОСА. Далее записывали изображение ОСА в М-ре-

жиме на видеопленку SVHS и в память автоматизированной рабочей станции MultiVox. Для оценки жесткости (податливости, эластичности) ОСА использовались следующие показатели: DC (Distensibility coefficient) – коэффициент расширения D сосуда под действием растягивающего пульсового АД [Па<sup>-1</sup>]; индекс жесткости β (Stiffness parameter β), характеризующий зависимость напряжение-растяжение стенки сосуда, выраженный с помощью экспоненциальной функции (безразмерная величина). Эти показатели рассчитывались по результатам измерения систолического и диастолического D ОСА в М-режиме (среднее по 3 сердечным циклам) и цифр САД и диастолического АД (ДАД) по следующим формулам [29,30]:

$$DC = 2 \cdot \{(D_{sys} - D_{dia}) / D_{dia}\} / B_{p-pul};$$

$$\beta = \ln(BP_s / BP_d) \cdot D_{dia} / (D_{sys} - D_{dia}),$$

где D<sub>dia</sub> – диаметр сосуда в диастолу, D<sub>sys</sub> – диаметр сосуда в систолу, B<sub>p-pul</sub> – пульсовое давление, BP<sub>s</sub> – САД, BP<sub>d</sub> – ДАД, π=3,14.

**Статистические методы исследования.** Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, USA). Анализ количественных переменных в группах производился дисперсионным анализом методом Friedman ANOVA, для парных критериев – методом

Таблица 2

Влияние лечения аторвастатином в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на ЭЗВД, DC и жесткость (β) сосудистой стенки

	Аторвастатин 10 мг/сут. (n=15) M(SD)	Аторвастатин 20 мг/сут. (n=17) M(SD)
ЭЗВД, %		
Исходно #	7,2 (2,23)	6,3 (3,3)
12 недель #	9,3 (1,50)	8,4 (3,0)
Δ %	+40,2 % **	+51,3 %**
Растяжимость, DC, 10 <sup>-3</sup> /кПа		
Исходно #	20,3 (8,0)	18,7(7,8)
24 недели #	27,0 (7,7)	24,9(8,7)
Δ %	+45,3 % **	+43,6%**
Жесткость, (β)		
Исходно	8,4(3,7)	9,1(3,5)
24 недели	5,6(1,5)	6,3 (1,4)
Δ %	-23,4 %**	-25,7 %**

Примечание: нд=недостоверно, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p <0,001, Δ- изменение показателя (%).



Корреляционный анализ между динамикой уровня ХС ЛНП и сосудистыми параметрами

	Аторис® 10 мг/сут. n=14	Аторис® 20 мг/сут. n=16
Δ % ХС ЛНП и ЭЗВД ПА, % 12 недель vs исх.	-0,152 p=0,605	-0,161 p=0,567
Δ % ХС ЛНП и ДС правой ОСА 24 недели vs исх.	-0,292 p=0,310	-0,482 p=0,058
Δ % ХС ЛНП и жесткость (β) правой ОСА 24 недели vs исх.	0,169 p=0,563	0,202 p=0,451

Примечание: нд=недостаточно, \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; Δ - изменение показателя (%).

Student (для нормального распределения величин) и Wilcoxon Matched Paires test и критерий Mann-Whitney (ненормальное распределение). Для проведения корреляционного анализа использовался метод ранговой корреляции по Спирмену (независимо от вида распределения). Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

В таблице 1 представлены средние значения АД. Достоверных изменений средних показателей АД у пациентов, лечившихся дозами Аториса® 10 мг/сут. и 20 мг/сут., получено не было.

Средние исходные значения ЭЗВД в группах пациентов, принимавших аторвастатин 10 мг и 20 мг/сут., составили 7,2% и 6,3% соответственно (таблица 2). Через 12 недель терапии было отмечено достоверное увеличение этого показателя до 9,3% (+40,2%;  $p < 0,01$ ) в группе Аториса® 10 мг/сут. и до 8,4% (+51,3%;  $p < 0,01$ ) у пациентов, принимавших Аторис® 20 мг/сут. Достоверные различия в динамике ЭЗВД между группами через 12 недель лечения отсутствовали.

Средние исходные значения ДС у пациентов, рандомизированных в группы аторвастатина 10 мг/сут. и 20 мг/сут. составили 20,3 и 18,7  $10^{-3}$ /кПа соответственно (таблица 2, рисунок 1). За 24 недели лечения наблюдалось достоверное увеличение этого показателя на 45,3% и 43,6% соответственно ( $p < 0,01$  для обеих групп). Достоверные различия по этому показателю между группами к концу периода лечения Аторисом® отсутствовали (рисунок 1).

Средние исходные показатели жесткости ОСА в группе пациентов, принимавших 10 мг/сут. аторвастатина составили 8,4 усл.ед., в группе 20 мг/сут. – 9,1 усл.ед. (таблица 2, рисунок 2). За 24 недели лечения индекс жесткости β достоверно снизился на 23,4% у пациентов из группы Аториса® 10 мг/сут. и на 25,7% в группе Аториса® 20 мг/сут. ( $p < 0,01$ ). Достоверной разницы по динамике ЭЗВД, ДС и жесткости сосудистой стенки между группами пациентов, лечившихся разными дозами аторвастатина, не выявлено (рисунок 1).

При корреляционном анализе достоверной взаимосвязи между снижением уровня ХС ЛНП и сосудистыми показателями (ЭЗВД, ДС и жесткость ОСА) не получено (таблица 3).

## Обсуждение

Положительные плеiotропные эффекты статинов, наряду с их гиполипидемическим действием, играют важную роль в улучшении ЭФ, снижении активности воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Установлено, что уменьшение количества сердечно-сосудистых событий при длительной терапии статинами в значительной мере определяется плеiotропными эффектами этих препаратов. При ретроспективном анализе результатов исследований PROVE-IT TIMI 22 было обнаружено, что наибольшую пользу от лечения аторвастатином 80 мг/сут. получили те пациенты, у которых удавалось достичь двойную цель: снижение концентрации ХС ЛНП  $< 70$  мг/дл и СРБ  $< 2$  мг/л [31].

Если плеiotропные «биохимические» свойства аторвастатина (улучшение гемореологических свойств крови, снижение уровня СРБ и т.д.) изучены достаточно хорошо, то работ, посвященных сосудистым эффектам этого статина, в мировой научной литературе пока не так много. В основном это публикации о влиянии аторвастатина на ЭЗВД у пациентов с семейной ГЛП [17,19,33], у женщин с умеренной ГЛП [18], у пациентов после острого ИМ [20], больных с атеросклерозом сонных артерий и с нормальными уровнем липидов в плазме крови [34].

При изучении эффекта лечения аторвастатином 20-40 мг/сут. на ЭЗВД у 33 пациентов с комбинированной ГЛП, снижение уровня ХС ЛНП на фоне приема аторвастатина 20 мг/сут. составило 30-46% (как и в настоящем исследовании), одновременно ЭФ, как процент прироста ПЗВД, улучшилась на 35-59% (в настоящем исследовании – на 40-52%) [32]. В другой работе использовали аторвастатин в дозе 20 мг и 80 мг/сут. у 23 больных

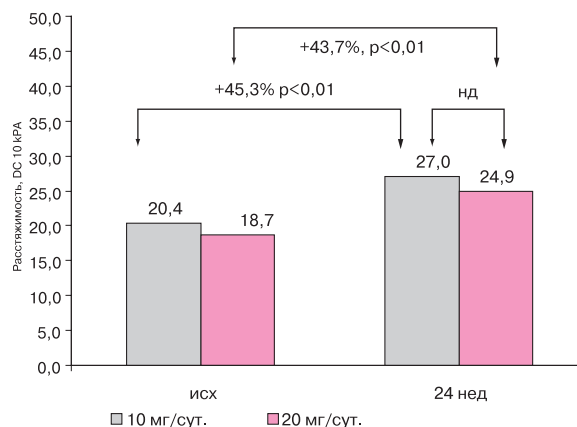
с СГХС в течение 6 месяцев [29]. В этом исследовании ЭЗВД достоверно увеличилась на 8% (абсолютное увеличение) у пациентов, принимавших аторвастатин 80 мг/сут., однако достоверной корреляции между снижением уровня липидов и улучшении ЭФ получено не было (таблица 3). По результатам работы с участием пациентов с атеросклерозом сонных артерий и нормальным уровнем ХС, лечение аторвастатином 10 мг/сут. улучшает ЭЗВД на 32% уже через 4 месяца [34], что также сопоставимо с результатами исследования ФАРВАТЕР. В другой работе было установлено, что монотерапия аторвастатином 40 мг/сут. в течение 30 недель улучшает ЭФ на 60%, при этом сосудистые реакции на аторвастатин не коррелировали с его гиполипидемическим действием [17].

В исследовании ФАРВАТЕР у больных с несемейной ГЛП был получен выраженный положительный ответ при лечении аторвастатином 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на ЭФ, и одновременно отсутствовала связь сосудистых изменений с холестерином-снижающим действием препарата. В открытом исследовании, проведенном в РКНПК МЗ РФ 2001, изучалась гиполипидемическая эффективность, переносимость и влияние аторвастатина 20 мг/сут. на ЭФ у 16 пациентов с СГХС: лечение аторвастатином сопровождалось достоверным улучшением показателей ЭЗВД на 39% [19].

В исследовании ФАРВАТЕР были включены пациенты с документированной ИБС, первичной несемейной ГЛП и умеренно сниженной ЭФ (среднее значение ЭЗВД=6,9%; при среднем значении нормы для больных с ГЛП – 8%). За три месяца терапии Аторисом® 10 мг и 20 мг/сут. произошло достоверное улучшение ЭЗВД на 40-52%. Эти результаты согласуются с аналогичными работами зарубежных авторов [32-34]. В исследовании ФАРВАТЕР какого-либо преимущества аторвастатина 20 мг/сут. перед начальной дозой этого препарата 10 мг/сут. в улучшении ЭФ не получено.

В исследовании ФАРВАТЕР также изучалось влияние Аториса® на CD и жесткость сосудистой стенки. DC – это относительное изменение D (или площади поперечного сечения) сосуда к пульсовому давлению  $\Delta D/\Delta P \cdot D$  [/мм рт.ст.]. Этот показатель в большей степени, чем жесткость, зависит от величины АД, поэтому в настоящей работе дополнительно использовался индекс жесткости  $\beta$ . В мировой научной литературе представлено несколько работ, посвященных исследованию DC сосудистой стенки под влиянием гиполипидемической терапии [35-37]. 6-недельная терапия симвастатином 20 мг/сут. уменьшала скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте на 28% [37]. Под влиянием гиполипидемической терапии даже в течение 6 месяцев было получено снижение СПВ.

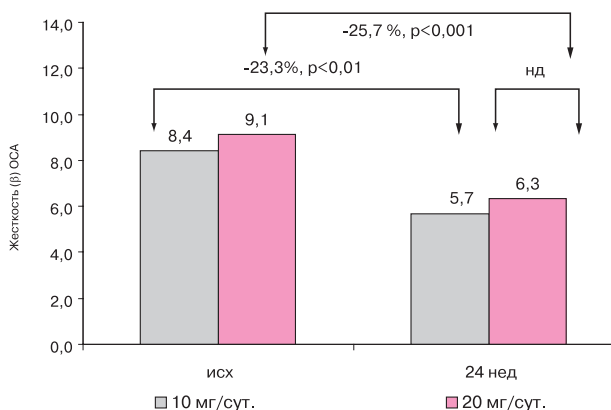
Сведения о влиянии терапии аторвастатином на CD и жесткость сонной артерии ограничены.



Примечание: нд - недостоверно.

Рис. 1. Растяжимость (Distensibility, DC) правой ОСА при лечении аторвастатином 10 мг/сут. (n=15) и 20 мг/сут. (n=17). Средние значения ( $10^{-3}/\text{кПа}$ ), % изменений от исходных значений.

Исследовали влияние терапии статинами (симвастатин и аторвастатин 40-80 мг/сут.) на жесткость и толщину комплекса «интима-медия» (ТКИМ) ОСА у пациентов с СГЛП [38]. После 12 месяцев терапии уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ статистически значимо снизились на 43%, 51% и 25% соответственно. Показатели СС и CD общей бедренной артерии статистически значимо увеличились на 15% и 20% соответственно. Вместе с тем, статистически значимых изменений этих показателей ОСА отмечено не было. Можно предположить, что для положительных изменений показателей CD и жесткости сосудистой стенки сонной артерии у больных с СГЛП требуется длительное (не менее 12 месяцев) интенсивное снижение уровня ХС ЛНП. Было показано, что терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут. и 80 мг/сут. (срок интервенции не указан) достоверно улучшает эластические свойства ОСА, при этом сосудистые эффекты не являются дозозависимыми [36]. В исследовании ESCAPE (Effect of Simvastatin on Carotid Plaque and Endothelial function), которое выполнено в



Примечание: нд - недостоверно.

Рис. 2 Жесткость (stiffness index,  $\beta$ ) ОСА при лечении аторвастатином 10 мг/сут. (n=15) 20 мг/сут. (n=17). Средние значения (усл.ед) % изменений от исходных значений.

РКНКП МЗ РФ в 2003г у больных с СГЛП, также была получена положительная динамика показателей СD и жесткости ОСА не ранее чем через год от начала лечения симвастатином 20 и 80 мг/сут. [39]. В исследовании ФАРВАТЕР положительная динамика параметров, характеризующих состояние сосудистой стенки (СD и жесткость) была получена спустя 6 месяцев у больных, лечившихся 10 мг/сут. и 20 мг/сут. аторвастатином. Можно предположить, что у больных с несемейной ГЛП позитивные сосудистые эффекты от терапии аторвастатином (и другими статинами) можно ожидать ранее, чем через год после начала терапии. Под влиянием гиполипидемической терапии сосудистая стенка становится более растяжимой и менее жесткой. При анализе результатов исследования не было получено дозозависимого эффекта аторвастатина на сосудистые показатели. Можно предположить, что эти плейотропные эффекты не зависят от гиполипидемического действия Аториса®. В ходе проведенного корреляционного анализа статистически значимой связи между динамикой уровня ХС ЛНП и сосудистыми переменными в настоящей работе не получено. Вероятно, влияние терапии Аторисом® на функциональные показатели реализуется через нелипидные механизмы (снижение активности воспаления, тонуса гладкой мускулатуры, окислительного стресса и др.).

В исследовании ФАРВАТЕР 90% больных имели АГ, поэтому при исследовании функциональных параметров сосудистой стенки важно было разделить потенциальный положительный эффект антигипертензивной терапии и лечения статинами. Все больные до включения в исследование находились на стабильных дозах ИАПФ, мо-

чегонных средств и β-адреноблокаторов; эта терапия оставалась стабильной в течение всего исследования. В работе был использован индекс жесткости β, менее подверженный влиянию АД, чем ДС. Пациенты, включенные в исследование ФАРВАТЕР, принимали антигипертензивную терапию много лет, поэтому полученные позитивные изменения функциональных показателей сосудистой стенки можно отнести к эффекту гиполипидемической терапии Аторисом®.

Аторис® – генерик аторвастатина, был зарегистрирован в РФ в августе 2003г и широко используется в российских клиниках. В начале 2007г будет закончено многоцентровое, российское исследование АРТ, в котором изучается гиполипидемическая эффективность и переносимость Аториса® 10-40 мг/сут. у 700 больных ИБС и пациентов высокого риска.

ФАРВАТЕР – это первое российское, рандомизированное исследование генерического аторвастатина Аторис®, в котором изучалась гиполипидемическая эффективность и некоторые плейотропные свойства этого препарата. В этом исследовании впервые было показано, что при лечении Аторисом® 10-20 мг/сут. за 12-24 недели терапии можно улучшить функциональные параметры сосудистой стенки: ЭЗВД, СD и жесткость. Аторис® может шире применяться при лечении различных категорий больных, которым показаны ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы. Исследование ЭФ и эластичных свойств сосудов может послужить удобным неинвазивным тестом для мониторинга гиполипидемической терапии, а также эффективной мерой в улучшении комплаентности (приверженности) длительной терапии статинами.

## Литература

1. Sacks FN, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
2. The long-term prevention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary Heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo- controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
4. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9): 1071-80.
5. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MN, et al. Reduction of LDL-Cry hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 678-82.
6. Schwartz GG, Ollson AG, Ezekowitz 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: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
8. Collhoun 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(9435): 685-96.
9. 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.
10. 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 J Med* 2005; 352(14): 1425-35. Epub 2005 Mar 8.
11. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294(19): 2437-45.
12. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3<sup>rd</sup>, 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): 613-5.
13. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1220-6.
14. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety in the prevention of cardiovascular end-points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1478-85.
15. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. for the CURVES Investigator. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolaemia (the CURVES Study). *Am J Card* 1998; 81(3): 583-7.
16. 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.
17. Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS. Effect of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1998; 137: 197-203.
18. Marchesi S, Lupatteli G, Siepi D, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovascular Pharmacol* 2000; 36(5): 617-21.
19. Балахонова Т.В., Погорелова Т.В., Сусеков А.В. и др. Влияние аторвастатина на функциональное состояние эндотелия у больных с наследственной гиперхолестеринемией. *Кардиология* 2002, 1: 15-21.
20. Hosokawa S, Hiasa Y, Tomokane T, et al. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2006; 29(8): 357-62.
21. Huptas S, Geiss HC, Otto C, Parhofer K. Effect of atorvastatin (10 mg/day) on glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98(1): 66-9. Epub 2006 May 4.
22. Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem* 2006; 281(14): 9337-45.
23. Ray KK, Cannon CP, Cairns R, et al. PROVE IT-TIMI 22 investigators. Relationship between uncontrolled risk-factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *JACC* 2005; 46(8): 1417-24.
24. 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; [Epub ahead of print].
25. 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.
26. Sussekov A, Zubareva M, Solovieva E, et al. Treatment with statins and attainment of LDL-C goals in CHD patients with hyperlipidaemia: main results of the Moscow Statins Survey (MSS). *Atherosclerosis Supplements* 2006; 7(3): 116.
27. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце* 2006; 5(6): 324-8.
28. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
29. Gamble GD, Beaumont B, Smith H, et al. B-mode ultrasound images of the carotid artery wall: correlation of ultrasound with histologic measurements. *Atherosclerosis* 1993; 102: 163-73.
30. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80(1): 78-86.
31. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *JACC* 2005; 45(10): 1644-8. Epub 2005 Apr 25.
32. Taneva E, Borucki K, Wiens L, et al. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol* 2006; 97(7): 1002-6. Epub 2006 Feb 13.
33. Brown SL, Raal FJ, Panz VR, et al. High-dose atorvastatin therapy is required for significant improvement of endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolaemic patients. *Cardiovasc J South Africa* 2004; 15(2): 70-5.
34. Hsu HY, Wang PY, Chen YT, et al. Changes in flow-mediated dilatation, cytokines and carotid arterial stenosis during aggressive atorvastatin treatment in normocholesterolemic patients. *J Chin Med Ass* 2005; 68(2): 53-8.
35. Ubels FL, Muntinga JH, van Doormaal JJ, et al. Effects of initial and long-term lipid-lowering therapy on vascular wall characteristics. *Atherosclerosis* 2001; 154(1): 155-61.
36. Karter Y, Curgunlu A, Erturk N, et al. Effects of low and high doses of atorvastatin on arterial compliance. *Jpn Heart J* 2003; 44(6): 953-61.
37. Kurpesa M, Tyminski M, Trzos E, et al. Influence of prolonged statin therapy on the arterial distensibility in stable ischemic heart disease. *Przegl Lek* 2005; 62(4): 210-3.
38. Smilde TJ, van den Berkmortel FW, Wollersheim H, et al. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(6): 473-80.
39. Sussekov A, Kulev B, Zubareva M, et al. Effect of Simvastatin 20 and 80 mg/day on Vascular Function and Structure in CHD patients with Familial Hypercholesterolaemia. Final results of the ESCAPE Study. *Circulation Supplement* 2006; 114(18): II-318.
40. Souza-Barbosa LA, Ferreira-Melo SE, Ubaid-Girioli S, et al. Endothelial vascular function in hypertensive patients after renin-angiotensin system blockade. *J Clin Hypertens* 2006; 8(11): 803-9.

Поступила 30/11-2006  
Принята к печати 25/12-2006