

исследованиях на сегодняшний день, имеется для высоких доз atorvastatina, что нашло отражение в одном из обзоров в начале 2009 года [Ежов М.В., 2009]. Однако за последние 1,5 года опубликованы результаты, полученные при продлении периода наблюдения в представленных ранее исследованиях, а также некоторые новые данные по механизму действия 40-80 мг atorvastatina.

Аторвастатин при ОКС

В классическом исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Cholesterol Lowering) с участием 3086 больных с ОКС (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q) были показаны преимущества atorvastatina в дозе 80 мг/сут в течение 16 недель лечения: снижение первичной конечной точки (внезапная коронарная смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, рецидивирующая симптоматическая ишемия, требующая госпитализации) на 16% ($p=0,048$) [Schwartz GG et al, 2001]. В последующем при дополнительном анализе установлено, что столь быстрый клинический эффект препарата обусловлен не влиянием на уровень ХС ЛНП [Olsson AG et al, 2005], а воздействием на ключевые маркеры воспаления и окислительного стресса: снижение концентрации С-реактивного белка и сывороточного амилоида А [Kinlay S et al, 2003], ослабление патогенного действия провоспалительного и протромботического цитокина sCD40L [Kinlay S et al, 2004], увеличение мобилизации и клиренса провоспалительных окисленных фосфолипидов [Tsimikas S et al, 2004]. При сравнении 10 и 80 мг/сут atorvastatina в течение 12 нед у 70 больных отмечено снижение концентрации окисленного ХС ЛНП на 24% и 39%, тогда как уменьшение уровня vСРБ, матриксной металлопротеиназы-9 и активности ядерного фактора NF- κ B – только на фоне максимальной дозы atorvastatina [Singh U et al, 2008].

В исследовании PROVE IT – TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) было доказано, что назначение 80 мг atorvastatina ($n=2099$) в первые 10 дней от манифестации ОКС приводило к достоверному снижению риска первичной конечной точки (смерти от любой причины, ИМ, процедур реваскуляризации миокарда и инсультов) на 16% в сравнении с 40 мг pravastatina ($n=2063$) [Cannon CP et al, 2004]. При оценке последующих повторных событий показано снижение риска на более активном лечении уже на 19%, а в целом, при применении максимальной дозы atorvastatina сердечно-сосудистых осложнений зарегистрировано на 138 случаев меньше, чем на pravastatine ($n=739$ и $n=877$, соответственно, относительный риск (ОР)=0,85, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77-0,94, $p=0,001$) [Murphy SA et al, 2009]. При ретроспективном анализе результатов исследования IDEAL (Incremental Decrease in End Points

Through Aggressive Lipid Lowering) из общей когорты 8888 больных стабильной ИБС была выделена подгруппа из 999 лиц с перенесенным ИМ менее чем за 2 месяца до рандомизации. Первичная конечная точка была выбрана как в исследовании PROVE IT. Ее частота составила 44,7% ($n=226$) в группе simvastatina 20-40 мг/сут и 37,9% ($n=187$) в группе atorvastatina 80 мг/сут (ОР=0,82; 95% ДИ 0,67-0,99, $p=0,04$). Эти данные также как те, что получены, в исследовании PROVE IT, поддерживают стратегию интенсивной терапии статинами при недавно перенесенном ИМ в течение длительного (свыше 2 лет) периода [Pedersen T et al, 2010].

В исследовании ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome) у 70 больных ОКС изучали изменение размеров атеросклеротических бляшек при применении atorvastatina 20 мг/сут [Okazaki S et al, 2004]. После ЧКВ по поводу ОКС больных рандомизировали в группу atorvastatina 20 мг/сут ($n=35$) и группу контроля ($n=35$). Внутрисосудистое ультразвуковое исследование проведено у 48 пациентов (у 24 из группы статина и 24 из группы контроля) исходно и через 6 месяцев. ХС ЛНП достоверно снизился на 42% в группе atorvastatina и не изменился в группе контроля ($p<0,0001$). Объем бляшки достоверно уменьшился в группе atorvastatina (на $13,1\pm 12,8\%$) и увеличился на $8,7\pm 14,9\%$ в группе контроля ($p<0,0001$).

В продолжении данной работы Extended-ESTABLISH общее количество участников возросло до 180 больных ОКС, которые наблюдались в течение 6 мес: 90 человек получали atorvastatin 20 мг/сут и 90 человек – гипоплипидемическую диету [Dohi T et al, 2010]. Всем больным был имплантирован простой металлический стент. На фоне atorvastatina уровень ХС ЛНП в среднем снизился на 34%, тогда как в контрольной группе возрос на 6%, $p=0,001$. По окончании 6 месяцев в основной группе продолжался прием различных статинов, а atorvastatin назначался в дозе 10 мг/сут, в контрольной группе был начат прием статинов: год спустя статины получали 91% и 89% больных, соответственно. Через $4,2\pm 1,9$ года наблюдения серьезные сердечно-сосудистые осложнения (смерть, ОКС, инсульт) развились у 16 больных основной и 27 пациентов контрольной группы: ОР=0,46; 95% ДИ 0,23–0,86; $p=0,015$.

В исследовании ERASE (evaluating the effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions) включили 74 больных ОКС, все прошли ВСУЗИ исходно и через 6 ± 1 недель. Из включенных 36 человек не получали ранее лечение статинами (Группа 1), и 38 больных их принимали перед манифестацией ОКС (Группа 2). В ходе исследования участники получали atorvastatin 40 мг/сут. Процент изменения в объеме атеромы составил $-4,71\pm 0,96\%$ в Группе 1 ($p<0,0001$) и $-0,54\pm 0,89\%$ в Группе 2 ($p=0,546$; $p=0,002$ в сравнении с Группой 1). Также в Группе 1, но не в Группе 2, значимо уменьшил-

ся номинальный объем атеромы на $-9,10$ мм(3) (интерквартильный интервал от $-12,56$ до $-3,73$, $p < 0,0001$). С быстрой регрессией коронарного атеросклероза были связаны снижение в концентрации общего ХС ($r = 0,25$, $p = 0,035$), отношения ОХС/ХС ЛВП ($r = 0,28$, $p = 0,018$) и вЧСПБ ($r = 0,31$, $p = 0,046$) [Rodes-Cabau J et al, 2009].

Исследования высоких доз atorvastatina при хронической ИБС

Гипотеза о том, что снижение ХС ЛНП с помощью статина существенно ниже установленного в 2003 году целевого уровня ($2,6$ ммоль/л) позволит получить лучший клинический результат при стабильной ИБС, проверялась в исследовании Treating to New Targets – TNT [LaRosa J et al, 2005]. На протяжении 5 лет наблюдения средняя концентрация ХС ЛНП в группах больных, получавших atorvastatin в дозах 80 и 10 мг, составила $2,0$ и $2,6$ ммоль/л. Первичной конечной точкой в исследовании явились смерть от ИБС, нефатальный и не связанный с инвазивной процедурой ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, инсульт. Относительное уменьшение риска этих осложнений составило 22% : $8,7\%$ на фоне atorvastatina 80 мг/сут и $10,9\%$ у больных, получавших 10 мг atorvastatina, $p < 0,001$. При ретроспективном анализе исследования TNT установлено, что частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений была выше у перенесших в прошлом КШ: $11,4\%$ в сравнении с $8,5\%$ с остальной когортой, $p < 0,001$. Применение atorvastatina 80 мг/сут приводило у данной категории больных к существенному снижению риска сердечно-сосудистых событий на 27% и необходимости в повторной реваскуляризации на 30% [Shah SJ et al, 2008]. У больных с ЧКВ в анамнезе частота первичной конечной точки на максимальной дозе atorvastatina регистрировалась реже на 21% ($p = 0,008$), а потребность в повторной реваскуляризации (КШ или ЧКВ) – на 27% ($p < 0,0001$) [Johnson C et al, 2008].

Первые результаты исследования IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) у 8888 пациентов стабильной ИБС с ИМ в анамнезе по сравнению эффектов atorvastatina 80 мг/сут или симvastatina $20-40$ мг/сут на прогноз, не показали достоверных отличий между группами [Pedersen TR et al, 2005]. Но при анализе всех зарегистрированных событий, на фоне atorvastatina отмечено снижение относительного риска развития первого сердечно-сосудистого осложнения на 17% ($p < 0,0001$), второго – на 24% ($p < 0,0001$), третьего – на 19% ($p = 0,035$), четвертого – на 24% ($p = 0,058$) и пятого – на 28% ($p = 0,117$), что свидетельствует о том, что максимальная доза atorvastatina приносит пользу после каждого перенесенного события, и врачи могут прописывать данный вариант лечения больным хронической ИБС, которые перенесли 2 и более осложнений основного заболевания [Tikkanen MJ et al, 2010].

Исследования высоких доз atorvastatina при ЧКВ

В 2009 году были представлены новые данные по исследованию ARMYDA (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) – ARMYDA-RECAPTURE. Включили 383 больных (возраст 66 ± 10 лет, 305 мужчин) со стабильной стенокардией (53%) и ОКС (47%), на постоянной терапии статинами (55% лечилось atorvastatinом). Перед ЧКВ больные были рандомизированы на нагрузочную дозу atorvastatina (80 мг за 12 ч до вмешательства и 40 мг перед процедурой ($n = 192$) или плацебо ($n = 191$). Затем все участники получали препарат в дозе 40 мг/сут. В течение 30 дней оценивали частоту развития основных событий (сердечная смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация): $3,7\%$ в основной и $9,4\%$ в группе плацебо ($p = 0,037$). Данные различия достигнуты в основном за счет перипроцедурного ИМ. Повышение уровня МВ-КФК и тропонина I > 3 верхних пределов от нормы ($3,5$ нг/мл и $0,1$ нг/мл соответственно) было реже в группе atorvastatina, чем в группе плацебо (13% в сравнении с 24% , $p = 0,017$, и 37% в сравнении с 49% , $p = 0,021$, соответственно). Множественный регрессионный анализ показал, что нагрузочная доза atorvastatina перед ЧКВ является предиктором снижения риска 30 -дневных осложнений (OR = $0,50$, 95% ДИ $0,20-0,80$; $p = 0,039$) в основном за счет снижения риска у больных с ОКС (на 82% ; $p = 0,027$) [Di Sciascio G et al, 2009].

В другом крупном исследовании изучали частоту перипроцедурного ИМ у 668 статин-наивных больных, получивших перед ЧКВ 80 мг atorvastatina ($n = 338$) или без приема статина ($n = 330$). Частота ИМ была $9,5\%$ в основной и $15,8\%$ в контрольной группе (OR = $0,56$; 95% ДИ $0,35-0,89$; $p = 0,014$). Достоверное повышение уровня тропонина I составило $26,6\%$ в основной и $39,1\%$ в контрольной группе (OR = $0,56$; 95% ДИ $0,40-0,78$; $p < 0,001$) [Briguori C et al, 2009].

В исследовании STATIN STEMI (Efficacy of High-Dose AtorvaSTATIN Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction) 171 больной с ИМ с подъемом сегмента ST были рандомизированы в группы приема atorvastatina 80 мг/сут ($n = 86$) или 10 мг/сут ($n = 85$) перед ЧКВ. Все больные также получили нагрузочную дозу клопидогреля 600 мг, а после вмешательства принимали atorvastatin 10 мг/сут. Первичная точка включала 30 -дневную частоту таких событий как смерть, нефатальный ИМ, повторное вмешательство на целевой артерии; вторичные конечные точки включали скорректированный по количеству срезов метод количественной оценки восстановления кровотока TIMI, ангиографическую градацию степени перфузии миокарда и восстановление сегмента ST через 90 минут после проведения реканализации. Серьезные неблагоприятные события зарегистрированы у 5 больных группы

активного (5,8%) и 9 человек (10,6%) обычного лечения, $p=0,26$. Показатели восстановления коронарного кровотока и улучшения микроперфузии были существенно лучше у больных, получавших лечение 80 мг аторвастатином [Kim JS et al, 2010].

В рамках исследования PROVE IT 2868 больных были подвергнуты ЧКВ по поводу ОКС. Первичная конечная точка у данной категории больных включала смерть от любой причины, ИМ, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, инсульт, процедур реваскуляризации как целевой, так и других артерий после 30 дней от включения. Применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут ассоциировалось со снижением частоты суммарной точки (21,5% в сравнении с 26,5%; $OR=0,78$, 95% ДИ 0,67–0,91, $p=0,002$), реваскуляризации целевой (11,4% в сравнении с 15,4%, $p=0,001$) так и нецелевой артерии (8,0% в сравнении 10,5%, $p=0,017$) на фоне правастатина 40 мг/сут. После учета концентрации ХС ЛНП и вчСРБ достоверным различие осталось только для реваскуляризации целевого сосуда ($OR=0,74$; $p=0,015$) [Gibson CM et al, 2010].

Исследования высоких доз аторвастатина в России

В 2008 г. завершилось многоцентровое (в 26 российских центрах, 697 больных с первичной гиперхолестеринемией или комбинированной гиперлипидемией) клиническое исследование АТЛАНТИКА «Аторис в Лечение ПАЦИЕНТОВ с ИБС И дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности» [13], одной из задач которого была оценка эффективности и безопасности режима титрации от 10 до 80 мг/сут Аториса (аторвастатин компании KRKA, Словения) для достижения целевых значений ХС ЛНП в течение 24 нед лечения. В группу титрации В была рандомизирована треть участников (234 человека). Средняя доза аториса для достижения целевого уровня ХС ЛНП составила 28,6 мг/сут, при этом снижение ХС ЛНП составило 38,6%, кроме того получено достоверное снижение ТГ на 15,7% и увеличение уровня ХС ЛВП на 13,9%. Данный ре-

жим назначения аториса продемонстрировал убедительные преимущества перед фиксированной дозой препарата 10 мг/сут (группа А) и перед стандартной липид-снижающей терапией, назначаемой врачами общей практики (группа С) в отношении достижения целевых значений ХС ЛНП. Больные ИБС, у которых лечение статинами являлось средством вторичной профилактики кардиальных осложнений, достигали целевого уровня ХС ЛНП $<2,5$ ммоль/л: в 34,1% случаев — в группе обычной терапии (группа С, $n=176$), в 36,2% — при терапии аторвастатином 10 мг/сут (группа А, $n=185$) и в 64,8% — при увеличении доз аторвастатина (группа В, $n=176$). При первичной профилактике различия между группами в достижении целевого уровня ХС ЛНП <3 ммоль/л были еще более выраженными: 36,4% — в группе С ($n=33$), 54,8% — в группе А ($n=31$) и 83,9% — в группе В ($n=31$). Как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений более активная терапия аторисом позволяет лучше контролировать уровень атерогенных липидов [Мареев В.Ю. и др., 2008].

В другом российском исследовании из 116 больных с ОКС 56 человек получали аторвастатин в начальной дозе 40 мг/сут [Ялымов А.А. и др., 2009]. На фоне аторвастатина показано достоверное снижение концентрации ОХС на 43%, ХС ЛНП на 54%, ТГ на 26%, улучшение реологических свойств крови, снижение частоты и продолжительности ишемических эпизодов. В целом, в основной группе в сравнении с контрольной отмечено более благоприятное клиническое течение ИБС.

Таким образом, в настоящее время мы располагаем новыми доказательствами пользы применения высоких доз аторвастатина при остром коронарном синдроме, включая больных, направляемых на эндоваскулярное лечение, а также при хронической ИБС за счет снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений. При ОКС быстрая стабилизация и регресс коронарной атеромы при высокой дозе аторвастатина происходит не только за счет влияния на атерогенные липиды, но и на маркеры воспаления, окислительного стресса.

Список литературы

1. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006; 113(19):2363–72.
2. Ежов М. В. Польза применения высоких доз аторвастатина в профилактике коронарных осложнений. *Consilium medicum*. 2009; 11(1):125–128.
3. 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.
4. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*. 2005; 26(9):890–6.
5. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*. 2003; 108(13):1560–6.
6. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation*. 2004; 110(4):386–91.
7. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Schwartz GG; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune com-

- plexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation*. 2004; 110(11):1406-12..
8. Singh U, Devaraj S, Jialal I, Siegel D. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2008; 102(3):321-5.
 9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
 10. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(25):2358-62.
 11. Pedersen TR, Cater NB, Faergeman O, et al. Comparison of Atorvastatin 80 mg/day Versus Simvastatin 20 to 40 mg/day on Frequency of Cardiovascular Events Late (Five Years) After Acute Myocardial Infarction (from the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] Trial). *Am J Cardiol* 2010; 106(3):354-359.
 12. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004; 110(9):1061-8.
 13. Dobi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):497-502.
 14. Rodes-Cabau J, Tardif JC, Cossette M, et al. Acute effects of statin therapy on coronary atherosclerosis following an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2009; 104(6):750-7.
 15. La Rosa J, Grundy SM, Waters DD et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–34.
 16. Shab SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(20):1938-43.
 17. Johnson C, Waters DD, DeMicco DA, et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol*. 2008 Nov 15; 102(10):1312-7.
 18. 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.
 19. Tikkanen MJ, Szarek M, Fayyad R, et al. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *Am Coll Cardiol*. 2009; 54(25):2353-7.
 20. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(6):558-65.
 21. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(23):2157-63.
 22. Kim JS, Kim J, Choi D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3(3):332-9.
 23. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP, Sloan S, Sabatine MS, Cannon CP; TIMI Study Group. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy*. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(24):2290-5.
 24. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. и др. от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА. Аторвастатин в лечении пациентов ишемической болезнью сердца и дислипидемии высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология* 2008; 11: 4–13.
 25. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Быльева А.А., Задонченко В.С. «Липидные и нелипидные эффекты аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(7):64-72.