

Роль аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в свете современных рекомендаций

И. А. Алексеева, И. В. Сергиенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности высокоинтенсивной терапии аторвастатином во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, с учетом обновленных международных и российских рекомендаций.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистый риск, статины, аторвастатин, высокоинтенсивная терапия статинами, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.*

Atorvastatin in secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of modern recommendations

I. A. Alekseeva, I. V. Sergienko

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia.

Abstract

The article discusses effectiveness and safety of high-intensity therapy with atorvastatin in secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of updated modern recommendations.

Keywords: *cardiovascular risk, statins, atorvastatin, high-intensity statin therapy, cardiovascular diseases, coronary heart disease.*

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза являются главной причиной смерти в мире. Наиболее значимые из них – ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, атеросклероз периферических артерий, как основная причина более чем 4 миллионов смертей ежегодно в странах Европы [1]. В России, по данным Роскомстата, начиная с 2003 г. по настоящее время, отмечается тенденция к снижению смертности от ССЗ, составляя в 2014 г. 653,7 случаев на 100 тысяч населения. К сожалению, необходимо признать, что по этому показателю мы существенно отстаем от развитых стран мирового сообщества, где в среднем он составляет 150–200 человек на 100 тысяч населения [2].

Определение риска

Выявление факторов риска (ФР) ССЗ играет огромную роль. Все рекомендации по снижению риска ССЗ включают в себя обязательную оценку риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Предложено множество способов оценки сердечно-сосудистого риска (системы PROCAM, ASSIGN, Q-Risk и пр.).

В европейских и российских рекомендациях расчет риска производится на основании шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation – систематическая оценка коронарного риска). Шкала рассчитывает риск развития фатального сердечно-сосудистого события в процентах в течение ближайших 10 лет у конкретного больного. Шкала SCORE, основанная на данных обследования европейской популяции,

позволяет адаптироваться для оценки риска в странах с высоким (в т.ч. России) и низким риском ССЗ. Также, в более поздних версиях рекомендаций, возможности системы SCORE в оценке риска ССО существенно расширяются, включая, наряду с прежними параметрами, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), а также возможность рассчитать величину относительного сердечно-сосудистого риска у лиц моложе 40 лет, с низким абсолютным риском по шкале SCORE.

К другим широко применяемым моделям оценки риска относятся – Pooled Cohort Equation (Объединенное когортное соотношение), предложенное экспертами ACC/АНА в 2013 г., и QRISK[®]2, используемая экспертами Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE).

По мнению европейских и российских экспертов, необходимо отметить, что пациентов:

- с документированным ССЗ (в т.ч. с инфарктом миокарда (ИМ), инсультом),
- сахарным диабетом (СД) 2 типа или 1 типа с микроальбуминурией,
- большим числом индивидуальных факторов риска,
- семейной гиперлипидемией,
- хронической болезнью почек (ХБП),

автоматически относят к высокому или очень высокому риску ССЗ, диктуя необходимость применения срочных мер по снижению риска ССО [2,3]. Из модифицируемых ФР серьезную проблему составляет дислипидемия (ДЛП).

Дислипидемия

Дислипидемия, в частности, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), является ведущим фактором риска развития ССЗ. Рекомендации американских экспертов ACC/АНА, по лечению ДЛП, вышедшие в 2013 г., рекомендации экспертов Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании от 2014 г. (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), и, наконец, рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) по лечению дислипидемии от 2016 г., отражают современные достижения в выявлении, лечении и профилактике атеросклероза. Отечественные рекомендации, основанные на европейских рекомендациях ESC/EAS от 2011 г. (V пересмотр, 2012 г.), в настоящий момент находятся в стадии пересмотра, в соответствии с последними международными обновлениями [4]. Во всех рекомендациях подчеркивается важность и необходимость снижения уровня ХС ЛПНП как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ.

Роль статинов

С точки зрения доказательной медицины и согласно международным и российским рекомендациям по лечению ДЛП, основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС ЛПНП, эффективных для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений, а также позволяющих затормозить прогрессирование атеросклероза, являются ингибиторы ГМГ – КоА-редуктазы – статины. В настоящий момент именно статины являются наиболее эффективными и широко назначаемыми в мире гиполипидемическими препаратами. Группа статинов включает в себя множество гетерогенных препаратов с различными свойствами. Статины обладают как липидными, так и другими (плейотропными) эффектами. Важнейшие липидные эффекты – снижение уровня ХС ЛПНП крови (на 25–50%), повышение уровня ХС ЛВП (8–10%), снижение уровня триглицеридов (10–15%) [2–4]. Вместе с тем, проблемой назначения препаратов в мире, и, особенно, в России, является или полный отказ клинициста от терапии статинами, по возможным соображениям безопасности, или назначение в неадекватно низких дозах, или дальнейшая отмена препарата под любым предлогом, не говоря уже о назначении высокоинтенсивной терапии статинами. Данная статья направлена как на подтверждение концепции высокоинтенсивной терапии статинами, так и на возможное преодоление «страха» клиницистов перед возможными побочными эффектами препаратов.

За последние десятилетия проведено много рандомизированных клинических исследований со статинами. В этих исследованиях, длившихся не менее 5 лет, принимали участие свыше 100 000 пациентов. Была доказана эффективность различных статинов: в первичной и вторичной профилактике ИБС, при остром коронарном синдроме (ОКС), при стабильной стенокардии, в том числе и у больных старше 70 лет, при других заболеваниях, сочетающихся с развитием атеросклероза (артериальной гипертензии, сахарном диабете и др.). По их результатам было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня холестерина крови. Наиболее известными являются исследования: – по вторичной профилактике: 4S, LIPID, HPS, ASCOT-LLA, CARDS, PROVE – IT – TIMI 22 и др. [4]. В мета-анализе Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaboration, включившем более чем 170 000 пациентов, был сделан вывод о том, что более интенсивная терапия статинами, в отличие от низкоинтенсивной, приводит к снижению на 15% основных сердечно-сосудистых событий и снижению смертности от всех причин на 10%, при снижении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л [5].

В настоящий момент в России зарегистрировано 7 статинов: аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин и флувастатин, что затрудняет выбор оптимального

Таблица 1. Группировка статинов, в зависимости от степени снижения ХС ЛПНП (по Law MR, Wald NJ, Rudnicka (2003))

Доза, мг/сут	% снижения ХС ЛПНП				
	5	10	20	40	80
флувастатин	-	-	21%	27%	33%
правастатин	-	20%	24%	29%	33%
симвастатин	-	27%	32%	37%	42% 1
аторвастатин	-	37%	43%	49%	55%
розувастатин	38%	43%	48%	53%	-

Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; 1 – назначение препарата в дозировке 80 мг не рекомендуется в связи с высоким риском развития миопатии; 20–30% – низкоинтенсивные; 31–40% – умеренно-интенсивные; свыше 40% – высокоинтенсивные статины.

Таблица 2. Определение интенсивности терапии статинами (по Stone et al., 2013)

Высокоинтенсивная	Умеренно-интенсивная	Низкоинтенсивная
Дневная доза, снижающая ХС ЛПНП в среднем на $\geq 50\%$	Дневная доза, снижающая ХС ЛПНП в среднем на 30–50%	Дневная доза, снижающая ХС ЛПНП в среднем до 30%
Аторвастатин (40)–80 мг	Аторвастатин 10 (20) мг	Симвастатин 10 мг
Розувастатин 20 (40) мг	Розувастатин (5) 10 мг	Правастатин 10–20 мг
	Симвастатин 20–40 мг	Ловастатин 20 мг
	Правастатин 40 (80) мг	Флувастатин 20–40 мг
	Ловастатин 40 мг	Питавастатин 1 мг
	Флувастатин XL 80 мг	
	Флувастатин 40 мг – 2 раза/сутки	
	Питавастатин 2–4 мг	

Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

препарата для практического врача. В соответствии с европейским и американскими рекомендациями, в группе очень высокого риска ССО необходимо стремиться к снижению уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, или снизить ХС ЛПНП более чем на 50% от исходного уровня [3, 6]. Для пациентов с высоким риском ССО целью является уровень ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, или снижение на 50% от исходного уровня. Пациенты очень высокого риска ССО должны получать высокоинтенсивную терапию статинами. К таким препаратам относятся аторвастатин и розувастатин в дозировках 40–80 мг и 20–40 мг/сут., соответственно (таблица 1, 2) [3, 6, 7]. Международные эксперты указывают на примерно равную эффективность двух этих статинов для коррекции ДЛП, вместе с тем, максимальная

доказательная база по профилактике сердечно-сосудистых осложнений получена в исследованиях с использованием аторвастатина.

Аторвастатин (Липримар® (Pfizer)) во вторичной профилактике ССЗ

Аторвастатин – синтетический препарат из группы статинов, который является липофильным веществом, метаболизируется при участии фермента СУРЗА4 системы цитохрома Р450 и выводится, большей частью, печенью. На сегодняшний день именно аторвастатин обладает наибольшей доказательной базой в отношении клинических исходов у больных с различной локализацией атеросклероза. Влияние аторвастатина на сердечно-сосудистую патологию

было изучено в основном на оригинальном препарате (Липримар® (Pfizer)) в многочисленных рандомизированных исследованиях, таких как GREACE, PROVE –IT – TIMI 22, MIRACL, SPARCL, TNT, ARMYDA и другие [8–16]. Многоцентровые рандомизированные клинические исследования у различных категорий больных с аторвастатином в дозах 10 и 80 мг/сут. сыграли огромную роль в формировании и развитии международных рекомендаций по профилактике ССО и лечению атеросклероза. Оценка эффективности высоких доз аторвастатина (80 мг), а также непосредственное сопоставление низких и высоких доз аторвастатина (10 мг и 80 мг) стало задачей целого ряда исследований.

Так, в исследовании GREACE оценивалась эффективность аторвастатина в возрастающих дозировках от 10 до 80 мг/сут. у больных ИБС в течение 2-х лет наблюдения. Прием препарата даже в относительно небольшой дозе, (в среднем 24 мг/сут.), приводил к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности на 43% ($p=0,002$), и 47% ($p=0,0017$), соответственно, и снижению частоты ССО (ИМ, нестабильная стенокардия, реваскуляризация), на 54% ($p<0,0001$). Частота мозговых инсультов при этом снизилась на 47% ($p=0,034$), по сравнению с плацебо [8].

Наиболее доказанным подходом для вторичной профилактики ССО в настоящее время является применение максимальных доз статинов. В исследовании TNT (Treating to New Targets) сравнивали эффективность аторвастатина в минимальной (10 мг) и максимальной (80 мг) дозировках у больных коронарным атеросклерозом. Через 4,9 лет первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, мозговой инсульт) наблюдалась у 10,9% больных, принимавших 10 мг аторвастатина, и у 8,7% больных, принимавших 80 мг препарата ($p<0,001$). В целом снижение риска между двумя режимами приема аторвастатина по сердечно-сосудистым осложнениям составило 20%, а по цереброваскулярным – 23%, демонстрируя эффективность приема аторвастатина в максимальной дозировке – 80 мг [9].

Также, в исследовании MIRACL, была продемонстрирована эффективность аторвастатина в дозе 80 мг/сут. у пациентов крайне высокого риска ССО – с острым коронарным синдромом (ОКС). Результаты показали, что осложнения ОКС, включавшие смерть, ИМ и повторную ишемию миокарда в группе аторвастатина выявлялись у 14,8% пациентов против 17,4% в группе плацебо ($p=0,048$). При этом, по сравнению с плацебо, аторвастатин снижал частоту повторной ишемии миокарда на 26,2% (6,2 против 8,4%; $p=0,02$), а риск мозгового инсульта на 50% (0,78 против 1,55%, соответственно; $p=0,04$) (10). Аналогичные результаты были получены у другой категории пациентов крайне высокого риска ССО – перенесших мозговой инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Так, в исследова-

нии SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) было показано, что агрессивное снижение уровня ХС ЛПНП крови с помощью аторвастатина в дозе 80 мг у пациентов без ИБС, недавно перенесших мозговой инсульт/ТИА, по сравнению с плацебо, приводило к достоверному снижению частоты как коронарных, так и церебральных событий. При этом снижение церебральных рисков составило 16%, а коронарных – 20%. Тем самым было продемонстрирована эффективность высоких доз аторвастатина в профилактике повторного ишемического инсульта [11, 12].

Высокая эффективность применения аторвастатина при выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов как со стабильной ИБС, так и с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST, была продемонстрирована в различных исследованиях ARMYDA. Так, в исследовании ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) применение аторвастатина в дозе 40 мг/сут. за 7 дней до планового ЧКВ, приводило к уменьшению частоты перипроцедурного ИМ (5% против 18% соответственно, по сравнению с плацебо, $p=0,025$) [13]. Далее, в исследовании ARMYDA–ACS у больных с ОКС без подъема сегмента ST, применение аторвастатина – (80 мг за 12 часов до ЧКВ с последующей дозой 40 мг непосредственно перед процедурой) приводило к снижению как перипроцедурных, так и осложнений в течение 30 дней, по сравнению с группой плацебо. Применение аторвастатина («предлечение» аторвастатином) сопровождалось уменьшением риска основных неблагоприятных сердечных событий в течение 30 дней на 88% ($p=0,004$) [14]. В исследовании ARMYDA –RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) у пациентов со стабильной стенокардией или ОКС без подъема сегмента ST, длительно находившихся на постоянной терапии статинами и продолжавших ее, назначение 80 мг аторвастатина за 12 часов и 40 мг за 2 часа до ЧКВ приводило к достоверному снижению осложнений (коронарная смерть, инфаркт миокарда) на 50% в течение 30 дней после вмешательства, по сравнению с плацебо [15, 16].

Выступая как фактор дополнительного снижения риска ССО при выполнении ЧКВ у больных ИБС, агрессивная терапия аторвастатином, вместе с тем, при определенных обстоятельствах может отсрочивать, иногда, заменять эндоваскулярное лечение. Так, в клиническом исследовании AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment), включившем в себя пациентов со стабильной ИБС и ДЛП, которым было рекомендовано плановое проведение ЧКВ, изучали влияние агрессивной медикаментозной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут., на частоту ишемических событий, по сравнению с эндоваскулярным лечением. В исследование было включено 341 больных, 164 из них было рандомизировано в группу медикаментозного

лечения аторвастатином 80 мг/сут. В другой группе 177 больным была выполнена ЧКВ с дальнейшим назначением стандартного лечения. Период наблюдения за пациентами составил 18 месяцев. В группе высокоинтенсивной терапии аторвастатином регистрировалось снижение уровня ХС ЛПНП на 46% от исходного, в отличие от группы с ЧКВ, в которой оно составило лишь 18%. Частота побочных эффектов в группах была схожей. Через 18 месяцев частота ишемических явлений оказалась на 36% ниже в группе аторвастатина 80 мг, чем в группе ЧКВ+стандартная терапия. Исследование AVERT показало, что агрессивная липидоснижающая терапия аторвастатином в дозе 80 мг в течение 18 мес. сопровождается уменьшением риска ишемических событий и, по крайней мере, также эффективна, как коронарная ангиопластика на фоне стандартной медикаментозной терапии и может служить, в определенной мере, альтернативой эндоваскулярному вмешательству [17]. Таким образом, было показано, что применение высоких дозировок аторвастатина у различных категорий больных, с целью вторичной профилактики ССЗ, приводит к дополнительному снижению риска ССО у пациентов крайне высокого риска, а иногда и может служить альтернативой эндоваскулярному лечению.

Безопасность аторвастатина

Явления непереносимости или невозможность в той или иной мере продолжать прием статинов отмечаются приблизительно у 5–10% лиц, принимающих статины [18]. К наиболее значимым побочным эффектам относятся миалгии/миопатии, повышение уровня печеночных ферментов, увеличение риска развития диабета.

Клиницисты зачастую воздерживаются от применения высоких доз аторвастатина, мотивируя возможными осложнениями статинотерапии. Однако было показано, что аторвастатин безопасен во всем диапазоне разрешенных доз [19]. При этом следует особенно отметить хорошую переносимость аторвастатина как при применении стандартных дозировок, так и высоких (до 80 мг/сут.). Результаты клинических испытаний аторвастатина показывают, что при его применении уровень общего холестерина снижается в среднем на 46%, а холестерина ЛПНП на 55% (по данным некоторых исследований – до 61%). Аторвастатин обеспечивает также снижение уровня триглицеридов на 23–45%. Аторвастатин достоверно реже других статинов вызывает нежелательные явления, по видимому, за счет своей липофильности, способности проникать в кардиомиоциты, а также элиминации преимущественно печенью.

Три крупных исследования (IDEAL, TNT, PROVE IT-TIMI – 22) с применением высоких доз аторвастатина у пациентов с ИБС и ОКС, в которых было достигнуто и поддерживалось на протяжении длительного времени выраженное снижение

ХС ЛПНП, дали огромный материал для характеристики безопасности данного препарата [9, 20, 21]. Так, в исследовании TNT, единственным отличием групп больных, в которых проводилось агрессивное гиполипидемическое лечение аторвастатином 80 мг/сут., была несколько большая частота случаев повышения активности печеночных ферментов 1,2% (80 мг аторвастатина) против 0,2% (10 мг аторвастатина), ($p < 0,001$). Группы не различались ни по частоте миалгии, ни по частоте рабдомиолиза.

C. Newman et al., по данным 49 завершенных клинических исследований в 2006 г. опубликовали результаты ретроспективного анализа безопасности лечения аторвастатином в дозах 10–80 мг/сут. у 14 236 лиц с дислипидемией, принимавших препарат в среднем от 2-х недель до 52 месяцев. В исследовании сравнивалась безопасность аторвастатина 10 мг (7258 пациентов), аторвастатина 80 мг (4798 больных) и плацебо (2180 пациентов). Анализ частоты серьезных и несерьезных побочных эффектов (ПЭ), обусловленных лечением включал, в первую очередь, оценку нарушения функции печени, почек, изменений в скелетно-мышечной системе; лабораторные отклонения – повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) > 10 раз от верхней границы нормы (ВГН), уровня печеночных трансаминаз > чем в 3 раза от ВГН. Было отмечено, что частота побочных эффектов была сопоставимой во всех трех подгруппах. Частота отмены терапии вследствие ПЭ, обусловленных терапией, составила 2,4%, 1,8% и 1,2% больных, соответственно. Частота стойкого повышения трансаминаз, вне зависимости от дозировки аторвастатина, не отличалась от таковой, по сравнению с плацебо. Наиболее частым проявлением нарушений в скелетно-мышечной системе являлась миалгия, которая регистрировалась нечасто, и была сходной в обеих подгруппах, получавших лечение аторвастатином, вне зависимости от дозы (таблица 3) [22].

Далее, субанализ исследования GREACE показал, что из 880 больных с неалкогольной жировой болезнью печени, которые принимали аторвастатин (Липримар®), лишь менее 1% полностью прекратили прием препарата из-за развития ПЭ, связанных с поражением печени (повышение концентрации трансаминаз > 3 ВГН). Более того, в подгруппе больных с исходно повышенной концентрацией АСТ или АЛТ или гамма-глутамилтранспептидазы, которые принимали аторвастатин, на фоне его приема отмечено улучшение биохимических показателей функции печени. В течение 3 лет показатели функции печени нормализовались у 89% больных. Одновременно, риск развития ССО на фоне приема аторвастатина снизился на 68% [23]. Необходимо отметить, что повышение печеночных трансаминаз гораздо чаще вызвано другими причинами, чем прием статинов. На первом месте стоит неалкогольный стеатогепатит, за ним следуют

Таблица 3. Частота выявления побочных эффектов в зависимости от дозы аторвастатина (по С. Newman et al., 2006)

	Доза аторвастатина, мг/сут.		
	10	80	Плацебо
	n=7258	n=4798	n=2180
	n (%)	n (%)	n (%)
Пациенты с ≥ 1 ПЭ			
Все	3870 (53,3)	2285 (47,6)	768 (35,2)
Пациенты, получавшие лечение	983 (13,5)	699 (14,6)	270 (12,4)
Отмена аторвастатина вследствие ПЭ			
Все	251 (3,5)	136 (2,8)	51 (2,3)
Пациенты, получавшие лечение	171 (2,4)	84 (1,8)	27 (1,2)
Серьезные/нефатальные ПЭ			
Все	453 (6,2)	385 (8,0)	122 (5,6)
Обусловленные терапией			
Миалгия	12 (0,2)	25 (0,5)	92 (4,2)
Все	207 (2,9)	128 (2,7)	27 (1,2)
Обусловленные терапией	99 (1,4)	72 (1,5)	15 (0,7)
Серьезная	0	0	0
Альбуминурия			
Все	8 (0,1)	2 (0,04)	0
Обусловленные терапией	0	0	0
Персистирующее повышение КФК > 10xВГН			
Персистирующее повышение АСТ или АЛТ > 3xВГН	8 (0,1)	26 (0,6)	3 (0,2)

Примечание: ПЭ – побочный эффект, КФК – креатинфосфокиназа, ВГН – верхняя граница нормы, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

вирусные гепатиты и алкогольная болезнь печени. В ряде исследований отмечено, что статины могут даже улучшить гистологию печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [24].

Риск развития сахарного диабета

К сожалению, определенный риск развития сахарного диабета, вследствие приема статинов, есть. Мета-анализ Sattar et al., включивший более чем 90 тыс. пациентов, выявил 9% увеличение частоты возникновения СД на фоне терапии статинами. Другой мета-анализ, Preiss et al., показал увеличение риска СД при более интенсивной терапии статинами [25]. Waters et al. провели анализ частоты возникновения новых случаев сахарного диабета (НСД) и риска возникновения ССО у 15056 больных с ИБС без диабета, вошедших в исследования TNT

и IDEAL. Факторы риска возникновения НСД были следующие:

- уровень глюкозы крови натощак более 100 мг/дл (5,5 ммоль/л);
- уровень триглицеридов крови более 150 мг/дл (1,7 ммоль/л);
- индекс массы тела > 30 кг/м²;
- анамнез гипертонической болезни.

Авторы показали, что риск НСД в течение 5-ти лет наблюдения не увеличивался при применении аторвастатина 80 мг/сут., по сравнению с приемом умеренных доз аторвастатина у лиц с 0–1 факторами риска из 4. Однако среди лиц с 2–4 факторами риска частота НСД увеличилась на 24%, по сравнению со стандартной терапией. Тем не менее, в обеих группах терапия статинами ассоциировалась со значительным снижением риска ССО, с его наибольшим снижением именно в группе с наибольшими

Таблица 4. Сравнение международных рекомендаций по лечению дислипидемии и снижению риска ССО (ACC/AHA, NICE, ESC/EAS)

	ACC/AHA, 2013	NICE, 2014	ESC/EAS, 2016
	Оценка риска ССО и его стратификация		
СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКА	Pooled Cohort Equation (Объединенное когортное соотношение)	QRISK®2	Heart®Score
ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ	Терапия статинами	Аторвастатин	Терапия статинами
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ССЗ	Возраст от 21 до 75 лет: высокоинтенсивная терапия статинами (при наличии противопоказаний – умеренно-интенсивная) Аторвастатин 40 или 80 мг Старше 75 лет: умеренно-интенсивная терапия статинами	Аторвастатин 80 мг или применение максимально переносимой дозы	Целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л или снижение ХС ЛПНП ≥50%
НЕ СТАТИНОВАЯ ТЕРАПИЯ	При недостижении целевого снижения ХС ЛПНП или непереносимости статинов	Избегать применения фибратов, ниацина, секвестрантов желчных кислот и омега-3 жирных кислот	Комбинация при недостижении целевого снижения ХС ЛПНП
КОНТРОЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ	Исследование липидного профиля в динамике		
МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФР	Модификация образа жизни		

Примечание: ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ESC/EAS – European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society

Таблица 5. Рекомендации NICE, 2014 по терапии статинами с целью вторичной профилактики ССЗ

ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ С ЦЕЛЬЮ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ
<ul style="list-style-type: none"> Начинать терапию статинами с приема аторвастатина 80 мг/сут. Использование меньших дозировок аторвастатина возможно при риске потенцирования лекарственного взаимодействия, высоком риске побочных эффектов, а также, учитывая индивидуальные предпочтения пациента. При непереносимости высокоинтенсивной терапии статинами показано применение максимально переносимой дозы статинов.

факторами риска развития сахарного диабета. Таким образом, было показано, что польза от терапии статинами и, в частности, аторвастатином, связанная со снижением числа ССО, значительно превышает потенциальный риск, связанный с возникновением сахарного диабета [26].

Аторвастатин при хронической сердечной недостаточности

Различные статины по-разному проходят через мембрану кардиомиоцитов (ввиду липофильности аторвастатина и гидрофильности другого активно применяемого в последние годы статина – розувастатина). Это объясняет более благоприятное влияние аторвастатина на миокард, в том числе,

в отношении уменьшения риска развития сердечной недостаточности. На примере исследований при хронической сердечной недостаточности, как было показано в недавнем мета-анализе, отмечено снижение смертности и ССО на 50% при применении липофильных статинов (преимущественно аторвастатина), в сравнении с розувастатином [27].

Аторвастатин и хроническая болезнь почек

Нарушение функции почек у пациентов с ССЗ, СД отмечается достаточно часто и связано со значительным увеличением риска ССО и смерти. Даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска, который возрастает прямо пропорционально уровню снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3, 4]. Липидоснижающая терапия статинами оказывает и ренопротективное действие, проявляющееся у больных с хронической почечной недостаточностью сохранением СКФ и уменьшением протеинурии [28]. В исследованиях GREACE, TNT на фоне терапии липофильным аторвастатином отмечено повышение клиренса креатинина и СКФ [8, 9]. Именно прием аторвастатина достоверно уменьшал протеинурию на 15% у лиц с СД (PLANET I), также как и у лиц без СД (PLANET II) уменьшал протеинурию и альбуминурию в среднем более чем на 20%, в отличие от пациентов, принимавших розувастатин [29]. Необходимо отметить, что при ХБП более выраженной стадии (3–5 ст.), более безопасным является использование статинов с преимущественно печеночным путем элиминации и применение более низких доз препарата. Так, в частности, предупреждение ССО у подобных пациентов было продемонстрировано для аторвастатина 20 мг [30]. Пациентам с ХБП с целью вторичной профилактики ССЗ показан прием аторвастатина 20 мг/сут., причем при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² возможно увеличение дозы препарата [7].

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно оснований считать аторвастатин препаратом выбора в качестве вторичной профилактики

сердечно-сосудистых заболеваний, способного отвечать требованиям сегодняшнего дня – осуществление высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов высокого риска с минимумом побочных эффектов или их обратимостью.

Сравнение международных рекомендаций по лечению дислипидемии и снижению риска ССО

При сравнении современных международных рекомендаций по лечению ДЛП и снижению риска ССО необходимо отметить общую тенденцию к более агрессивному снижению ХС ЛПНП у пациентов высокого риска. Именно терапия статинами рассматривается в качестве терапии первой линии у подобных больных, которую необходимо начинать, не откладывая на коррекцию модифицируемых факторов риска (таблица 4).

Более того, согласно обновленным рекомендациям NICE от 2014 г. (в отличие от версии 2008 г.), для осуществления высокоинтенсивной статинотерапии с целью вторичной профилактики ССЗ впервые рекомендуется назначение конкретного статина, а именно аторвастатина 80 мг/сут., с возможной коррекцией схемы лечения, в зависимости от индивидуальной переносимости, а также предпочтений пациента (таблица 5) [7].

Таким образом, опыт широкого применения, огромная доказательная база по оценке эффективности и безопасности наиболее изученного и применяемого клиницистами всего мира статина – аторвастатина, а также обновленные международные рекомендации, в том числе по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, диктуют необходимость активного внедрения в клиническую практику высокоинтенсивной терапии аторвастатином, с сохранением оптимальной ее продолжительности.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; 36: 2696–2705.
2. *Atherosclerosis and dyslipidaemias: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment*. Sergienko IV, Ansheles AA, Kubarchuk VV. Publishing house «ООО ПатиСС», Moscow, 2017. Russian. (Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Сергиенко ИВ, Аншелев АА, Кухарчук ВВ. Издательство ООО «ПатиСС», г. Москва, 2017).
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings Catriona S, Ulf Landmesser, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglul, Verschuren MWM, Vlachopoulos Ch, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2016; 37: 2999–3058.

4. *Diagnosis and management of dyslipidaemias for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian version. 2012, Moscow, V review. Kubarchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, Sergienko IV, Semenova AE, Gornuakova NB, Solovieva EYu, Zubareva MYu. Russian. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр, Москва, 2012 год. Рабочая группа: Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Сусеков АВ, Сергиенко ИВ, Семенова АЕ, Горнякова НБ, Соловьева ЕЮ, Зубарева МЮ.*
5. *Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670-81.*
6. *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 129: S1-S45.*
7. *National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence; 2014. NICE Clinical guideline 181.*
8. *Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. Curr Med Res Opin. 2004; 20(5):627-637.*
9. *La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shephard J, Wenger NK. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Eng J Med. 2005; 352:1425-1435.*
10. *Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, Ganz P, Waters D, Kane JP, Texter M, Pressler ML, Black D, Chaitman BR, Olsson AG. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1998; 81: 578-581.*
11. *SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study. Cerebrovasc Dis. 2003; 16:389-395.*
12. *Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Bogouslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. on behalf of the SPARCL Investigators Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Stroke Subtypes. Stroke. 2009; 40:1405-1409.*
13. *Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation. 2004; 110: 674-67.*
14. *Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2007; 49: 1272-1278.*
15. *Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin preload 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: 558-565.*
16. *Ezbov MV. Relevancy of high dose statins application before and after myocardium revascularization. Medical Council. 2016; 13: 66-69. Russian. (Ежов МВ. Актуальность применения высоких доз статинов до и после рева-скуляризации миокарда. Медицинский Совет. 2016;13: 66-69).*
17. *Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Sburzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators (AVERT). N Engl J Med 1999; 341(2):70-6.*
18. *Abmad Z. Statin intolerance. Am J Cardiol 2014; 113:1765-71.*
19. *Kubarchuk VV, Kaminsky AI. Evaluation of hypolipidemic effectiveness and safety of various atorvastatin dosage. Cardiology. 2007; 47 (10): 51-57. Russian. (Кухарчук ВВ, Каминский АИ. Оценка гиполитидемической эффективности и безопасности различных доз аторвастатина. Кардиология 2007; 47 (10): 51-57).*
20. *Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study. JAMA. 2005; 294:2437-45.*
21. *Ray KK, Cannon CP, McCabe CH. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. J Am Coll Cardiol. 2005 Oct 18; 46(8):1405-10.*

22. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006; 97(1):61-7.
 23. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelas ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-1922.
 24. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47(1):135-41.
 25. Abdullab K, Robotgi A. Statins: practical considerations - a review. *European Cardiology Review* 2014; 9 (2): 71-5.
 26. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(2): 148-152.
 27. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. Bonsu KO, Reidpath DD, Amudha Kadirvelu. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30:177-188.
 28. Agarwal R, Curley TM. Role of statins in chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 2005; 330: 69-81.
 29. Zeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. 2010 European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010. Munich, Germany, 2010.
 30. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160:182.
-