

Н.М. САВИНА, д.м.н., профессор, Б.А. СИДОРЕНКО, д.м.н., профессор
Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

КАКОЙ ПРЕПАРАТ ВЫБРАТЬ?

На протяжении последних десятилетий первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является одним из основных направлений современной кардиологии. В статье рассмотрена взаимосвязь риска развития ССО с параметрами липидного обмена. Обсуждаются основные клинические исследования, результаты которых составляют доказательную базу применения статинов с целью снижения риска развития острых коронарных и цереброваскулярных событий.

Ключевые слова:

статины
сердечно-сосудистые осложнения
острый коронарный синдром
инсульт

Современная кардиология уделяет все большее внимание первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), борьбе с модифицируемыми факторами риска, в т. ч. с нарушениями липидного обмена. В настоящее время не вызывает сомнения прямая корреляция между уровнем холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови и сердечно-сосудистой смертностью. Поэтому модификация липидного профиля с помощью гиполипидемических средств стала основной стратегией в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшении прогноза больных с ССЗ. На протяжении последних десятилетий значимые результаты достигнуты с помощью статинов, которые в современной клинической практике являются одной из наиболее часто назначаемых групп липидснижающих средств.

Результаты крупных метаанализов показывают, что наиболее эффективные препараты для лечения выраженных нарушений липидного обмена – это синтетические статины [1, 2]. На протяжении длительного времени проводились сравнительные исследования по оценке влияния статинов на лабораторные показатели липидного обмена, целью которых было выявить наиболее эффективные препараты среди различных представителей этой группы лекарственных средств. Метаанализ M.R. Law et al. результатов 164 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований 6 различных статинов

(аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин и розувастатин) включал около 38 тыс. пациентов (24 тыс. получали активную терапию, 14 тыс. – плацебо). В краткосрочных (продолжительностью несколько недель) исследованиях изучалась эффективность статинов с оценкой снижения уровня общего ХС и ХС ЛПНП в зависимости от дозировки препарата и исходной концентрации исследуемых показателей в сыворотке крови. Среднее содержание ХС ЛПНП до начала исследований составляло 4,8 ммоль. Розувастатин в дозе 5 мг/сут, аторвастатин – 10 мг/сут и ловастатин/симвастатин – 40 мг/сут снижали концентрацию ХС ЛПНП в крови на 35% (т. е. на 1,8 ммоль/л), в то время как флувастатин и правастатин даже в максимальной дозировке 80 мг/сут лишь незначительно влияли на этот показатель. Розувастатин в дозе 10 мг/сут, аторвастатин – 20 мг/сут и ловастатин/симвастатин – 80 мг/сут снижали содержание ХС ЛПНП примерно на 45% (2,1 ммоль/л). Независимо от уровня ХС ЛПНП до начала терапии, статины достоверно снижают этот показатель, причем в абсолютном значении (ммоль/л) эффект выражен сильнее при более высокой исходной концентрации (табл. 1). В процентном отношении он не зависит от исходного уровня ХС ЛПНП. Показатели снижения концентраций общего ХС и ХС ЛПНП обнаруживают выраженную корреляцию между собой ($r = 0,83$) [1].

Согласно результатам сравнительного исследования E.J. Schaefer et al., аторвастатин в суточной дозе 10 мг снижает уровень ХС ЛПНП в среднем на 39%, ловастатин и правастатин в дозе 40 мг – на 31%, симвастатин 40 мг – на 35–41%, флувастатин 40–80 мг – на 25–35%, розувастатин 10 мг – 39–45% [3]. Отличительной чертой аторвастатина является его способность эффективно снижать уровень триглицеридов на 23–45%, что сопоставимо с эффектом розувастатина. Как и розувастатин, аторвастатин снижает уровень С-реактивного белка (СРБ) и влияет

на содержание ХС липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови.

Таким образом, в настоящий момент аторвастатин и розувастатин рассматриваются как препараты с максимальной липидснижающей активностью.

Особое значение для клинической практики имеет возможность статинов не только предотвращать или замедлять развитие атеросклероза, но и уменьшать размер уже существующей атеросклеротической бляшки. Аторвастатин доказал возможность замедления и регресса атеросклеротической бляшки в 2 крупных исследованиях с использованием ультразвуковых сосудистых методов – REVERSAL [4] и ESTABLISH [5]. Кроме того, сравнение результатов исследований ESTABLISH (аторвастатин) и ASTEROID (розувастатин) показало, что 6-месячная терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут приводила к уменьшению размера атеромы на 13,1%, в то время как 24-месячная терапия розувастатином в дозе 40 мг/сут сопровождалась уменьшением размера атеромы на 6,8% [6]. Таким образом, аторвастатин позволяет не только добиться выраженного и стойкого снижения уровня атерогенных фракций липидов в сыворотке крови и существенного замедления прогрессирования атеросклероза, но и снизить риск развития ССО.

Препараты этой группы первоначально рассматривались как лекарственные средства, снижающие продукцию ХС печенью и тем самым позволяющие замедлить процесс атеросклеротического поражения сосудов. Однако по мере изучения статинов, кроме эффектов блокады синтеза ХС и активизации рецепторов обратного захвата ЛПНП печенью, были установлены т. н. плеiotропные эффекты препаратов этой группы: способность устранять дисфункцию эндотелия, оказывать противовоспалительное, антиоксидантное действие, т. е. воздействовать на основные звенья патогенеза большинства сердечно-сосудистых событий. При этом плеiotропные эффекты проявляются достаточно быстро, во всяком случае раньше, чем изменяются показатели липидного обмена [7–9].

В последние десятилетия обоснованием применения того или иного препарата в реальной клинической практике являются доказательства, полученные в многочисленных специально организованных исследованиях. Результаты уже первых клинических исследований подтвердили способность статинов не только улучшать показатели липидного обмена, но и значительно снижать сердечно-сосудистую смертность и уменьшать риск возникнове-

ния повторных инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов. В дальнейшем эффективность применения статинов в первичной и вторичной профилактике ССЗ была многократно подтверждена в проспективных рандомизированных исследованиях и метаанализах, включавших десятки тысяч пациентов.

В метаанализе M.R. Law et al., включавшем 58 рандомизированных исследований с участием 76 359 пациентов, которым проводилась активная терапия, и 71 962 лиц группы контроля, оценивали снижение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от концентрации ХС ЛПНП в крови и продолжительности лечения статинами [1]. Результаты каждого из исследований были стандартизованы в соответствии со снижением концентрации ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л. Частоту случаев ИБС оценивали через 1, 2 года, 3–5 и более 6 лет, снижение составило 11, 24, 33 и 36% соответственно [1]. По данным 2 других метаанализов наиболее крупномасштабных клинических исследований, частота развития ИБС на фоне применения статинов снижается на 30% [10, 11].

К настоящему времени состоялось достаточно большое количество исследований, посвященных сравнительной оценке способности различных статинов оказывать влияние на прогноз больных с ССЗ. При анализе результатов исследований GREACE и 4S получены данные, что аторвастатин почти в 2 раза более выражено по сравнению с симвастатином снижает общую смертность, смертность от ИБС, число ИМ и инсультов [12]. Кроме того, выявлено явное преимущество аторвастатина перед симвастатином по скорости снижения риска развития ССО: аторвастатин снижает риск уже через 3 мес. приема препарата, в то время как симвастатин – только через 1,5 года. Важно отметить, что в исследовании GREACE [12] начальная доза аторвастатина составляла 20 мг/сут (средняя доза 24 мг/сут), при этом целевого уровня ХС ЛПНП достигли 95% пациентов при применении этой дозы аторвастатина, в то время как в группе сравнения – только 3%.

В проспективном рандомизированном исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End-points through Aggressive Lipid-lowering), включавшем 8 888 пациентов, проверялась гипотеза, что более интенсивное снижение ХС ЛПНП на фоне длительной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут будет способствовать улучшению прогноза у пациентов со стабильной ИБС и ИМ в анамнезе [13]. Первичной конечной точкой исследования IDEAL являлась сумма таких событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца. Пациенты были рандомизированы в группы аторвастатина 80 мг/сут и симвастатина 20 мг/сут. При анализе в группе аторвастатина частота наступления смерти от сердечно-сосудистых причин и острого ИМ была ниже на 11% в сравнении с группой симвастатина (отношение шансов (ОШ) 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–1,01; $p = 0,07$). У пациентов, принимавших аторвастатин, было выявлено достоверное снижение случаев нефатальных ИМ и любых сердечно-сосудистых событий на 16% ($p < 0,001$) [13]. При анализе, который учитывал снижение риска ССО, начиная

Таблица 1. Липидснижающая активность статинов

Доза (мг/сут)	5	10	20	40	80
Флувастатин			21%	27%	33%
Правастатин		20%	24%	29%	
Симвастатин		27%	32%	37%	42%
Аторвастатин		37%	43%	49%	55%
Розувастатин	38%	43%	48%	53%	

с первого дня терапии atorvastатином, отмечалось уменьшение риска на 26% по сравнению с группой simvastatina. Различия были выявлены уже в течение первых 3 мес. и нарастали во время дальнейшего наблюдения.

Преимущества atorvastatina в сравнении с simvastатином по снижению риска развития ССО подтверждают результаты ретроспективного анализа базы данных, включавшей 61 324 пациента, принимавших atorvastатин, и 19 585 пациентов, принимавших simvastатин, которым не проводилась терапия статинами в течение 6 мес. до начала исследования. Различия в клиническом эффекте у больных, принимавших atorvastатин или simvastатин, были отмечены уже в течение первых 3 мес. и нарастали на протяжении дальнейшего периода наблюдения [14]. В исследовании общей практики, выполненном в Нидерландах с участием 3 500 пациентов [14], также было показано, что при терапии atorvastатином снижение риска сердечно-сосудистых событий было на 30% более выраженным, чем при применении других статинов (simvastатин, pravastatin, fluvastatin и cerivastatin).

В опубликованном в 2015 г. обзоре 296 исследований, включавших 38 817 пациентов, была в очередной раз подтверждена высокая эффективность оригинального atorvastatina (препарат Липримар®) в обычно применяемых дозах в отношении снижения уровня ХС и ХС ЛПНП [15]. По последним данным, эффективность atorvastatina оказалась несколько более высокой у женщин, а также у пациентов с несемейными формами гиперхолестеринемии. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов в рассмотренных исследованиях не отличалась от таковой в группах плацебо. Настоящий обзор существенно дополнил и усилил доказательную базу atorvastatina [15, 16].

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА РИСК ССО ПРИ ОКС

Применение статинов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и наиболее высоким риском ССО к настоящему времени имеет уже достаточно обширную доказательную базу. В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), включавшем 3 086 пациентов с ОКС, терапия atorvastатином в дозе 80 мг/сут, назначенная в первые 24–96 ч на фоне стандартного лечения, сопровождалась снижением частоты повторных, в т. ч. требующих госпитализации, ишемических событий в течение 16-недельного периода наблюдения, однако влияние на смертность не выявлено [17]. Уменьшение частоты рецидивов ишемии миокарда у больных с ОКС, безусловно, имеет позитивное прогностическое значение. Полученные в исследовании MIRACL результаты, по-видимому, были связаны с быстрым развитием плейотропных эффектов atorvastatina, поскольку исходные нарушения липидного обмена у пациентов не были выраженными.

В следующем, более длительном исследовании PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction

22), дизайн которого был разработан с целью оценки эффективности pravastatina по сравнению с atorvastатином у пациентов с ОКС ($n = 4\ 162$), были доказаны преимущества раннего применения atorvastatina [18]. Средняя длительность наблюдения составила 24 мес. Сравнение эффективности максимальных доз atorvastatina и pravastatina (80 и 40 мг/сут соответственно) показало, что уровень ХС ЛПНП у больных с ОКС снизился до 95 мг/дл (2,46 ммоль/л) в группе pravastatina и до 62 мг/дл (1,60 ммоль/л) в группе atorvastatina ($p < 0,001$). События комбинированной первичной конечной точки (смерть, ИМ, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, реваскуляризация спустя 1 мес. после включения в исследование или инсульт) статистически значимо реже регистрировались в группе atorvastatina (22,4 против 26,3% в группе pravastatina). Тенденция к снижению частоты ССО в раннем периоде ОКС выявлена уже через 15 дней терапии atorvastатином, статистической значимости эти преимущества достигали через 30 дней лечения [19].

Большинство авторов объясняет умеренную пользу назначения статинов в первые дни госпитализации по поводу ОКС плейотропными эффектами этих препаратов и их противовоспалительным действием. Одним из маркеров воспаления является СРБ, высокое содержание которого в крови расценивается как важный предиктор неблагоприятного исхода у больных с острой коронарной патологией. Снижение уровня СРБ под действием высоких доз atorvastatina у пациентов с различными формами ИБС подтверждено в ряде других исследований [20]. Важно отметить, что уровень СРБ различался в 2 сравниваемых группах исследования PROVE IT-TIMI 22 уже через 30 дней наблюдения – 1,6 мг/л в группе atorvastatina и 2,3 мг/л в группе pravastatina ($p < 0,001$) [16, 21].

Стратегия раннего назначения статинов подчеркивает несомненную пользу плейотропных эффектов в первые несколько суток при острой коронарной патологии, особенно способность препаратов нормализовать нарушенную функцию эндотелия и оказывать противовоспалительное действие. Способность статинов стабилизировать атеросклеротическую бляшку также должна реализовываться максимально рано, чтобы предотвратить рецидивы и прогрессирование уже развившегося события. Результаты исследований, оценивающих раннее назначение статинов, не выявили негативного влияния препаратов этой группы на течение и прогноз острой патологии [22].

В целом доказательная база по ранней стратегии лечения больных с ОКС статинами к настоящему времени достаточно обширна. Оценка стратегии терапии статинами при ОКС представлена в ряде метаанализов и систематических обзоров, опубликованных на протяжении последнего десятилетия [23, 24]. В обзоре 7 рандомизированных клинических исследований с участием 9 553 больных с ОКС, выполненном A. Vavry et al., активная терапия статинами, начатая в первые 12 дней, по сравнению с традиционной привела к достоверному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности, эпизодов нестабильной стенокардии и операций по реваскуляри-

зации миокарда. Средняя длительность наблюдения в исследованиях составляла 22,9 мес. При этом авторы отметили, что эффекты назначения статинов реализуются не ранее чем через 4 мес. и достигают статистической значимости к концу 2-го года наблюдения [23].

В другом метаанализе, включавшем 13 исследований с участием 17 963 пациентов с ОКС, E. Hulten et al. [25] выявили снижение рисков смерти и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе раннего агрессивного лечения статинами по сравнению с традиционным. Разница в группах определялась не ранее чем через 4 мес. лечения, достигала статистической значимости через 1 год, сохраняясь к 3-му году наблюдения.

Возможности статинов в уменьшении риска ССО также были продемонстрированы у пациентов с ОКС, подвергаемых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes) применение высоких доз аторвастатина за 12 ч до ЧКВ у больных с ОКС ($n = 171$), ранее не принимавших статины, способствовало снижению риска развития ССО в течение 30 дней наблюдения [16, 26]. Сумма таких событий, как смерть, развитие ИМ, необходимость в повторном ЧКВ, значимо различалась между группами пациентов, принимавших аторвастатин и плацебо (5 и 17% соответственно; $p = 0,004$). Эти различия главным образом были выражены за счет уменьшения частоты развития ИМ в группе аторвастатина в сравнении с плацебо (5 и 15% соответственно). Таким образом, у пациентов с ОКС разовое назначение высокой дозы аторвастатина перед инвазивным вмешательством привело к уменьшению риска развития ССО на 88% (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,05–0,50; $p = 0,004$).

У пациентов, постоянно принимающих статины, при проведении эндоваскулярного вмешательства также продемонстрировано снижение риска ССО при назначении аторвастатина в дозе 80 мг за 12 ч перед ЧКВ с дальнейшим продолжением его приема в дозе 40 мг/сут. Доказательства этому получены в плацебо-контролируемом исследовании ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty), в которое были включены 383 больных со стабильной стенокардией (53%) и ОКС без подъема сегмента ST (47%). Все больные исходно получали длительную терапию статинами, при этом в 55% случаев назначался аторвастатин [27]. Статистически значимое снижение смертности, частоты развития ИМ или незапланированной реваскуляризации через 30 дней наблюдения свидетельствует в пользу целесообразности применения такой стратегии в рутинной клинической практике [16, 27]. Улучшение прогноза при таком коротком сроке наблюдения, безусловно, не может быть объяснено только стабилизирующим воздействием аторвастатина на атеросклеротическую бляшку. Большинство авторов связывают такие преимущества с плейотропными эффектами препарата – противовоспалительным или антиоксидантным действием, влиянием на интерлейкины и эндотелин [16, 28].

Зарегистрирован в 118 странах
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

ЛИПРИМАР®

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



ТОЛЬКО ЛИПРИМАР® ПРЕДЛАГАЕТ ПАЦИЕНТАМ ТРИ ПРЕИМУЩЕСТВА, ВАЖНЫЕ У СТАТИНОВ

СИЛА

**ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ
АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПРИВОДИТ
К ДОСТИЖЕНИЮ ЦЕЛЕВЫХ
ЗНАЧЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА²⁻⁴**

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

**СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И
ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ
у широкого спектра пациентов⁵⁻⁹**

УВЕРЕННОСТЬ

**ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЛЯ
ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ сердечно-
сосудистых осложнений¹⁰**

Торговое название: Липримар®, Международное непатентованное название: аторвастатин, Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор HMG-CoA-редуктазы. Синтетическое гиполипемическое средство. Показания к применению: гиперлипидемии, в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперлипидемией, включая семейную гиперлипидемию (гетерозиготную и гомозиготную) (симптоматическая) гиперлипидемию (соответственно тип Iа и Iаb по классификации Фридерикс), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен; для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперлипидемией в качестве дополнения к другим гиполипемическим методам лечения (например, ЛПНП-фермент или плазмаферез) после лечения недостаточности. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышенная активность печеночных трансаминаз в плазме крови не менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперлипидемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фурацилом, кислотой, врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. Риск беременности и в период кормления грудью. Липримар® противопоказан. Способ применения и дозы: внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и подбирается с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели лечения и индивидуального ответа на предыдущую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперлипидемия и комбинация (смешанной) гиперлипидемии: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки, максимальная суточная доза составляет 10 мг в сутки. Вторичная гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 20 мг 1 раз в сутки, максимальная суточная доза составляет 40 мг в сутки. Дозу следует увеличить до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперлипидемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени (необходимо следить, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланиламинотрансферазы (АЛТ)) у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится, побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, мигрень, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечные спазмы, опухоль от нормы результаты «печеночных» тестов, АСТ и АЛТ, повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы, дислипидемия, дислипидемия, гиперлипидемия, неадекватный. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной коробке. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

1. Внутренние данные компании «Пфайзер», 2. Lam M.R. et al. BMJ 2003; 326: 1422–1429, 3. Jones R.H. et al. Am J Cardiol 2003; 92(2):152–60, 4. Ockene S. et al. Circulation 2004; 110: 1081–85, 5. Saver P. et al. Lancet 2003; 361: 1149–58, 6. Goffman H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685–90, 7. Altmann J.C. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18: 225–230, 8. Schmitt G.C. et al. JAMA 2001; 285: 1711–1718, 9. Altmann J. et al. N Engl J Med 2006; 355: 549–559, 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар® П N014014/01–080315.

ООО «Пфайзер»,
Россия, Москва, 123317, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на набережной», блок С.
Тел.: +7 (495) 287 5000, факс: +7 (495) 287 5300, www.pfizer.com, www.pfizerprofi.ru

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТОВ

Метаанализ M.R. Law et al., выполненный в 2003 г., включал результаты 9 когортных и 58 рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние снижения уровня ХС ЛПНП на частоту тромбоэмболических и геморрагических инсультов, фатальных и нефатальных инсультов [1]. Метаанализ результатов 9 когортных исследований показал снижение частоты тромбоэмболических инсультов на 15% ($p < 0,001$) и увеличение частоты геморрагических инсультов на 19% ($p < 0,001$). В структуре нефатальных инсультов 76% относились к тромбоэмболическим, 24% – к геморрагическим. Ожидаемое снижение частоты нефатальных инсультов при уменьшении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л составило 7%, частоты инсультов в целом – 6%.

Согласно результатам, полученным в рандомизированных и когортных исследованиях, показатель риска инсультов снизился в среднем на 20% ($p < 0,001$), хотя это значение было весьма вариабельным. В отсутствие верифицированных ССЗ снижение риска развития инсультов достигло той величины (6%), которую прогнозировали на основании исходов когортных исследований. Однако при наличии ССЗ этот показатель был выше (22%; $p < 0,001$). Возможно, это связано с тем, что у пациентов с ССЗ чаще развиваются тромбоэмболические инсульты, которые позволяет предотвратить снижение уровня ХС ЛПНП под влиянием статинов [1].

Анализируя результаты когортных исследований, M.R. Law et al. отмечают, что повышение частоты встречаемости геморрагических инсультов на фоне более низкого уровня ХС ЛПНП имеет неустойчивый характер. И хотя увеличение риска развития геморрагического инсульта вполне возможно, не следует отказываться от статинов как средств профилактики ССО [1].

В большинстве исследований по вторичной профилактике ССО, в которых было выявлено снижение смертности и/или существенное снижение риска инсульта, в качестве статина использовали аторвастатин [17, 29]. К настоящему времени способность аторвастатина при длительном применении снижать риск развития инсульта убедительно продемонстрирована у больных ИБС, артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД).

В рандомизированном двойном слепом исследовании TNT (Treating to New Targets) больным со стабильной ИБС ($n = 10\,001$) проводилась терапия аторвастатином в дозе 10 или 80 мг/сут [29]. Медиана длительности наблюдения составила 4,9 года. В группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, частота развития первого инсульта была на 25% меньше, чем в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут ($p = 0,02$). В результате был сделан вывод о том, что у больных стабильной ИБС терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут обеспечивает значимое преимущество в отношении профилактики развития ишемического инсульта по сравнению с применением аторвастатина в дозе 10 мг/сут [29]. В дальнейшем при ретроспективном анализе результатов исследования TNT были получены дан-

ные, что у пациентов с ИБС и СД 2-го типа назначение аторвастатина в высокой дозе (80 мг/сут) сопровождалось уменьшением периода времени до развития цереброваскулярного события на 40% ($p = 0,037$).

В проспективное рандомизированное открытое исследование GREACE (Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation study) были включены 1 600 пациентов со стабильной ИБС (ИМ в анамнезе и/или стеноз коронарных артерий $>70\%$). В группе аторвастатина стартовая доза составляла 10 мг/сут и при необходимости доза титровалась до 80 мг/сут до достижения целевого уровня ХС ЛПНП ($<2,6$ ммоль/л). Пациенты в группе стандартного лечения получали терапию, назначенную лечащим врачом. Наблюдение проводилось в среднем 3 года [12]. У большинства больных, принимавших аторвастатин, был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП (95 против 3% в группе общей практики). Риск инсульта у больных ИБС снизился на 47% ($p = 0,034$) [12].

В исследовании MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), изучавшем эффективность аторвастатина по сравнению с плацебо у 3 086 больных с ОКС, показано снижение частоты инсультов в группе аторвастатина на 50%. Уровень ХС ЛПНП под действием аторвастатина достоверно снизился на 40% (с 3,3 до 1,9 ммоль/л). Кроме того, при применении аторвастатина отмечено значимое снижение провоспалительных маркеров. Уровень СРБ в группе аторвастатина через 16 нед. лечения был на 34% меньше, чем в группе плацебо [17].

У больных без ИБС также получены убедительные данные об эффективности аторвастатина в профилактике инсульта. Так, согласно результатам гипоплипидемической ветви исследования ASCOT (ASCOT-LLA), у пациентов с контролируемой АГ без ИБС лечение аторвастатином сопровождалось уменьшением концентрации ХС и ХС ЛПНП (в среднем на 1,1 и 1,0 ммоль/л соответственно) и статистически значимым снижением риска развития инсульта по сравнению с плацебо – на 27% [30].

Оценка эффективности статинов в профилактике повторного инсульта. Значение вторичной профилактики в последние годы значительно возросло, поскольку в России и мире в целом достигнуты успехи в снижении смертности от инсульта и, следовательно, увеличилось количество выживших больных, нуждающихся во вторичной профилактике. Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (2012 г.), назначение статинов показано пациентам, перенесшим ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), обусловленные атеросклерозом мозговых артерий [31].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) впервые была доказана эффективность аторвастатина в дозе 80 мг/сут у пациентов ($n = 4\,731$) без ИБС, перенесших ишемический или геморрагический инсульт или ТИА в течение 6 мес. до включения в исследование [32]. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,9 года. Терапия аторваста-

тином привела к снижению количества случаев инсультов (фатальных и нефатальных) по сравнению с плацебо на 16% ($p = 0,03$). В группе аторвастатина частота ишемических инсультов снизилась на 23% ($p < 0,001$), ТИА – на 26%, в то время как частота геморрагических инсультов была выше (55 случаев по сравнению с 33 случаями в группе плацебо), хотя количество фатальных геморрагических инсультов в обеих группах не различалось (17 и 18 случаев соответственно) [22, 32].

Анализируя продемонстрированное влияние аторвастатина на исходы, авторы пришли к выводу, что результаты данного исследования обусловлены главным образом гиполипидемическими эффектами аторвастатина. Уже через 1 мес. лечения среднее содержание ХС ЛПНП в группе аторвастатина составляло 61,3 мг/дл (1,58 ммоль/л), т. е. снизилось на 53%, в то время как в группе плацебо практически не изменилось с начала исследования (133,5 мг/дл или 3,45 ммоль/л). В целом за время наблюдения снижение содержания ХС ЛПНП в группе аторвастатина по сравнению с плацебо составило 38%. Однако авторы не исключают, что плейотропные эффекты аторвастатина также оказали благоприятное влияние на результаты исследования [22, 32].

Таким образом, аторвастатин – это высокоэффективный и безопасный препарат, позволяющий существенно улучшить показатели липидного обмена и прогноз у больных с различной сердечно-сосудистой патологией. Важно подчеркнуть, что доказательства клинической эффективности получены в исследованиях с применением оригинального аторвастатина (Липримар®, Pfizer, США). Однако для достижения максимальных результа-

тов необходимо применение препарата в адекватных дозах. Согласно данным клинических исследований и мнению европейских (European Society of Cardiology 2011) экспертов, последних американских (American College of Cardiology/American Heart Association, 2013) и британских (National Institute for Health and Care Excellence, 2014) рекомендаций по коррекции липидного профиля, применение аторвастатина в дозе 10–20 мг/сут относится к эффективной и доказательно обоснованной терапии для первичной профилактики у пациентов без ИБС. Пациенты высокого и очень высокого риска, особенно после перенесенного инфаркта или инсульта, требуют более интенсивной статинотерапии. В этой ситуации применение аторвастатина в дозе менее чем 40–80 мг/сут при условии хорошей переносимости считается не оправданным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное увеличение частоты использования статинов стало возможным благодаря их высокой липидснижающей активности, способности оказывать влияние на снижение риска ССО. Одним из наиболее широко применяемых в мире и хорошо изученных статинов является аторвастатин, об этом свидетельствуют результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований и метаанализов. Доказательства эффективности аторвастатина в снижении риска острых коронарных событий и частоты развития инсульта существенно расширяют возможности применения препарата в повседневной клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, 326: 1423-1427.
- Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atherosclerosis*, 2003, 4: 3-8.
- Schaefer EJ, McNamara JR, Tayler T et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects. *Am J Cardiol*, 2004, 93(1): 31-9.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipidlowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291(9): 1071-80.
- Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K. 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: 1061-1068.
- Nissen S, Nicholls S, Sipahi I. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTERIOD trial. *JAMA*, 2006, 295: 1556-1565.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*, 2004, 109(23): 39-43.
- Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet*, 1996, 348: 1079-82.
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J*, 2003, 24: 225-48.
- Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2000, 321: 1-5.
- La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. *JAMA*, 1999, 282: 2340-6.
- Athyros V, Papageorgiou A, Mercouris B. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREACE study. *Current Medical Research Opinion*, 2002, 18(4): 220-228.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2005, 294: 2437-2445.
- Недогода С.В. Почему аторвастатин имеет преимущества в «ограничительных» списках? *ПМЖ*, 2010, 10: 638-641.
- Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 3: CD008226.
- Агеев Ф.Т. Аторвастатин: классические исследования и их современная интерпретация. Доказательная база аторвастатина для практического врача. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2015, 2: 26-30.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA*, 2001, 285: 1711-18.
- 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(15): 1495-1504.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 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, 46(8): 1405-1410.
- Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD et al. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am J Cardiol*, 2004, 94: 1107-12.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 2005, 352(1): 20-28.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.