

Агрессивная терапия статинами при остром коронарном синдроме, возможности аторвастатина в суточной дозе 80 мг

А.Н. Бритов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологии. Москва, Россия

Aggressive statin therapy in acute coronary syndrome: therapeutic potential of atorvastatin in the daily dose of 80 mg

A.N. Britov

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Представлен критический обзор исследований последних лет, доказывающих целесообразность назначения статинов в больших дозах, в частности аторвастатина, больным коронарной болезнью сердца (КБС) и очень высоким риском жизнеугрожающих коронарных событий. Недавние плацебо-контролируемые и сравнительные исследования со статинами в высоких дозах, например, аторвастатином в дозе 80 мг/сут., у больных со стабильной КБС или с острым коронарным синдромом (ОКС) продемонстрировали дозозависимый эффект препарата, особенно в первые месяцы после ОКС и инфаркта миокарда.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, лечение, статины, аторвастатин.

The paper reviews recent studies justifying high-dose statin therapy (in particular, atorvastatin treatment) in patients with coronary heart disease (CHD) and high risk of life-threatening coronary events. In the latest placebo-controlled and comparative studies of high statin doses (e.g., 80 mg/d of atorvastatin) in stable CHD or acute coronary syndrome (ACS), a dose-dependent effect of statins has been demonstrated, especially during the first months after ACS and myocardial infarction.

Key words: Acute coronary syndrome, therapy, statins, atorvastatin.

Несмотря на определенные успехи профилактической кардиологии, проблема факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается весьма актуальной. Развитие современных медикаментозных и хирургических методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) привели к увеличению числа людей, выживших после острых коронарных событий. Эти больные имеют самый высокий абсолютный риск возникновения повторных коронарных событий, но одновременно и преимущества от профилактического лечения, особенно связанного с коррекцией ФР, в т.ч. дислипидемиями (ДЛП).

В настоящее время общепризнанна для лечения ДЛП терапия ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, т.е. статинами. Ее использование у лиц с клинически выраженными ССЗ успешно и финансово оправданно. В ряде исследований последних лет пытались

выяснить: приводит ли агрессивная (высокими дозами) терапия статинами (АТС) к дальнейшему снижению риска ССЗ у лиц со стабильной ИБС или после недавно перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с лечением общепринятыми дозами. Поскольку сегодня не вызывает сомнений концепция об атеросклеротическом поражении артерий как комплексе клеточных и молекулярных нарушений, свойственных процессу воспаления, важным в практическом плане является ответ на вопрос: обладает ли АТС существенно более выраженным противовоспалительным эффектом [1-3]. Естественно, что обсуждается проблема безопасности такого лечения. Из известных статинов наиболее часто привлекает внимание аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Вниманию читателей предлагается обзор рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ) АТС у больных ИБС, в кото-

© Бритов А.Н., 2009
e-mail: anbrinov@yandex.ru;
abritov@gnicpm.ru

[Бритов А.Н. — вед. н.сотр. отдела разработки клинических методов вторичной профилактики].

рых статины сравнивали с плацебо или между собой, назначаемыми в высоких и общепринятых дозах.

В абсолютном большинстве исследований под “стабильной ИБС” имели в виду случаи с клиникой стенокардии, диагнозом инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризацией миокарда в анамнезе. ОКС диагностировали по наличию типичных клинических симптомов ишемии миокарда с новыми изменениями на электрокардиограмме, характерными для крупно- или мелкоочагового ИМ с или без подъема активности сердечных ферментов выше общепринятой нормы, или нестабильной стенокардии.

Статины в лечении больных со стабильной ИБС

Результаты эпидемиологических исследований показали положительную корреляцию между содержанием сывороточного холестерина (ХС) и риском ИБС; пока не определен нижний предел, за которым дальнейшее снижение престаает быть благоприятным [4,5]. РКИ MRC/BHF HPS (Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study) [6] продемонстрировали, что не только больные с высоким уровнем ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), но и лица с относительно низким уровнем ХС ЛНП (<100 мг/дл, $<2,59$ ммоль/л) демонстрируют благоприятный эффект лечения статинами. Степень клинического и профилактического успехов зависит от абсолютного снижения уровня ХС ЛНП и степени риска. Естественно, что лица с более высоким исходным ХС ЛНП получают большую выгоду.

Основываясь на наблюдениях > 90 тыс. участников 14 клинических исследований СТТ (Cholesterol Treatment Trialists), было продемонстрировано относительное снижение коронарной смерти на 19% (абсолютное снижение на 1,4% у лиц с предшествующими ИМ или ИБС и на 0,4% без них), а также потребности в коронарной реваскуляризации на 24%, новых случаев инсульта на 17% и уменьшения частоты любых основных сосудистых событий на 21% [7]. Следует отметить, что такой относительный успех терапии был пропорционален абсолютному снижению уровня ХС ЛНП и продолжительности лечения; он существенно не отличался в различных возрастных группах, но у мужчин был более выраженным.

Таким образом, эпидемиологические данные и результаты РКИ [4-7] продемонстрировали поддержку необходимости длительной терапии статинами у лиц с высоким риском ССЗ. Однако оставалось ответить на вопрос: будет ли способствовать АТС (высокими дозами в течение достаточно длительного времени) дополнительному эффекту в плане снижения острых сердечно-сосудистых проявлений у больных стабильной ИБС по сравнению с традиционной терапией.

Исследование TNT (Treating to New Targets) [8]. Первой целью этого исследования был ответ на воп-

рос: приведет ли снижение уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл ($<2,59$ ммоль/л) у больных стабильной ИБС к дополнительному клиническому эффекту, оцениваемому по конечным точкам (к.т.). После 8-недельной открытой фазы лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут. ~ 10 тыс. участников были рандомизированы на 2 группы (гр.): гр. аторвастатина 10 мг/сут. и гр. аторвастатина в дозе 80 мг/сут. Средний уровень ХС ЛНП упал на 35% в открытой фазе во всей участвующей популяции, но снижался и дальше на $\sim 1/5$ значительнее в гр. АТС за период наблюдения — 77 vs 101 мг/дл или 1,99 vs 2,6 ммоль/л. Только у 8,7% пациентов, принимавших аторвастатин по 80 мг/сут., появились первичные проявления КБС и у лиц, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут., они развились в 10,9%. Снижение абсолютного риска составило 2,2%, относительного риска (ОР) 22% — отношение шансов (ОШ) 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69-0,8. Такой успех был достигнут, в первую очередь, благодаря уменьшению случаев нефатального ИМ — ОШ 0,78; 95% ДИ 0,66-0,93 и инсульта — ОШ 0,75; 95% ДИ 0,59-0,96; исключением послужило снижение смертности от ИБС ($p=0,09$) или случаев реабилитации после остановки сердца ($p=0,89$).

Однако, связанные с лечением побочные эффекты случались чаще при дозе 80 мг/сут. — 8,1 vs 5,8% в гр. 10 мг/сут. ($p<0,001$), включая значительный подъем печеночных ферментов — 1,2 vs 0,2% ($p<0,001$), соответственно. Это чаще было причиной отказа от дальнейшей терапии — 7,2 vs 5,3% ($p<0,001$). И все же, АТС оказалась сравнительно мягкой, без существенного увеличения риска развития главных, угрожающих жизни побочных явлений. Безопасность достигнутого низкого уровня ХС ЛНП была отмечена в исследовании TNT, в котором отсутствовала корреляция между квинтилями (квинтиль соответствует 20% изучаемой гр. лиц) достигнутого уровня ХС ЛНП и частотой побочных эффектов [9].

Исследование IDEAL (Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid Lowering) [10]. Это открытое, слепое исследование с оценкой по к.т., в котором 8888 участников с острым ИМ в анамнезе были рандомизированы на 2 гр. для лечения симвастатином в обычной дозе 20-40 мг/сут. или аторвастатином в дозе 80 мг/сут. (АТС). В исследовании не было периодов обкатки и отмыкания у больных, уже получавших статины к началу исследования ($\sim 75\%$ в каждой группе).

Период наблюдения составил в среднем 4,8 года. За первичные к.т. принимали любые коронарные события: смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или реабилитация после остановки сердца. В среднем уровень ХС ЛНП в гр. АТС аторвастатина оказался на 23% ниже, чем в гр. симвастатина — 20 мг/сут. Хотя в исследовании не было показано достоверное снижение вышеназванных к.т. — ОШ 0,89; 95% ДИ 0,78-1,01, отмечено значимое снижение комп-

лекса вторичных к.т., к которым, в частности, относились любые проявления ИБС — ОШ 0,84; 95% ДИ 0,76-0,91, и любые сердечно-сосудистые события — ОШ 0,84; 95% ДИ 0,78-0,91. Критерии оценки нежелательных побочных эффектов в исследовании IDEAL отличались от других в такого рода исследованиях, поэтому зарегистрированы довольно часто, хотя значимой разницы между гр. не отмечено: 47,4% у принимавших симвастатин 20/40 мг/сут. vs 46,5% у принимавших АТС (p=0,42). Тем не менее, случаев, заставивших отказаться от приема препаратов, было не так много: 4,2% и 9,6% в гр. симвастатина и аторвастатина, соответственно (p<0,001).

Несмотря на то, что исследования TNT и IDEAL не показали принципиального преимущества высоких доз статинов в плане снижения общей смертности по сравнению с наиболее авторитетными предшествующими исследованиями — 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [11], LIPID (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) [12], CARE (Cholesterol and Recurrent Events) [13], по другим к.т. продемонстрировали преимущества АТС по сравнению со стандартной. IDEAL продемонстрировало достоверное снижение главных сердечно-сосудистых событий: ОШ 0,87; 95% ДИ 0,78-0,98. Это вполне согласуется и с данными TNT.

Преимущество применения больших доз аторвастатина было показано в отечественном многоцентровом исследовании АТЛАНТИКА (Аторвастатин в Лечении пАциеНТов с Ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности) с участием 697 больных [14], авторы которого показали, что применение статинов с целью вторичной профилактики ИБС позволяет за 24 нед наблюдения достигнуть целевого уровня ХС ЛНП (<2,5 ммоль/л) при обычной терапии (стандартные дозы различных статинов получали ~ 70-75% пациентов) в 34,4%, при терапии аторвастатином в фиксированной дозе 10 мг/сут. — в 38,9%, а при терапии аторвастатином в дозе 40-80 мг/сут. — в 67,6% случаев. Максимальное число (73,4%) пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, отмечено через 12 нед в гр. АТС. У больных, у которых лечение статинами было элементом первичной профилактики, достижение целевого уровня ХС ЛНП было достигнуто в 36%, 55% и 84% соответственно. Средние уровни ХС ЛНП при приеме высоких доз аторвастатина снижаются до существенно более низких. Таким образом, было доказано, что применение высоких доз аторвастатина позволяет гораздо надежнее контролировать содержание атерогенных фракций липидов. В исследовании АТЛАНТИКА использовали генерический препарат аторвастатина — Аторис®, КРКА, Словения) [14].

Кроме ключевых проблем эффективности и безопасности терапии статинами в высоких дозах,

обсуждение стоимости играет важную роль при выборе АТС с профилактической целью. На основании недавних доказательных исследований методические рекомендации, например, Adult Treatment Panel III guidelines, пересмотрели целевой уровень ХС ЛНП с 78 мг/дл на 70 мг/дл у больных диагностированной ИБС. Соображения стоимости терапии стали соотносить с альтернативными рассуждениями, в которых принимались в расчет качество предстоящей жизни quality-adjusted life-years (QALYs) и общая эффективность. Было показано, что каждый “качественно” прожитый год потребует дополнительных расходов в размере US \$30-45 тыс., если применять статины в высоких дозах. При этом необходимо учитывать более дорогие лечебные подходы, например, коронарное шунтирование, при такого рода оценках [15].

Для достижения уровня ХС ЛНП=70 мг/дл можно принимать другие статины, более привычные для пациентов; дозы аторвастатина 80 мг/сут. имеет смысл назначать при клинически выраженной КБС, особенно, если указанного уровня ХС ЛНП (70 мг/дл) не удастся добиться иным путем.

Период, следующий сразу за ОКС, отличается особенно высоким риском сердечно-сосудистых событий, таких как внезапная сердечная смерть (ВСС), сердечная недостаточность (СН), аритмии, повторный ИМ, сердечная ишемия и инсульт. Серьезным недостатком многоцентровых исследований, выполненных на больных, перенесших ОКС [11,13,14,16], оказалось включение больных только через 6 мес. после начала ОКС. Поэтому эффективность статинов не была оценена адекватно. Это ограничение удалось преодолеть в исследованиях с использованием высоких доз статинов, таких как MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [17], PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation & Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) [18] и A to Z (Aggrastat to Zocor) [19].

Исследование MIRACL [17]. В исследовании сравнивали лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут. с плацебо, которые назначали в первые 24-96 ч после начала клинических проявлений ОКС, к которым относили случаи НС или ИМ без зубца Q (неQ-ИМ), для снижения частоты смертельных или несмертельных ишемических событий. Свыше 3 тыс. пациентов в возрасте ≥18 лет были успешно рандомизированы и подверглись наблюдению в течение 16 нед после ОКС. Оказалось, что больные, принимавшие аторвастатин, имели тенденцию к снижению, так называемого, релевантного риска (RR) — риска, относящегося к конкретной к.т., по сравнению с больными, получавшими плацебо — 14,8% vs 17,4%; RR 0,84; 95% ДИ 0,70-1,00. Хотя в отношении смертей,

нефатального ИМ или случаев остановки сердца (реанимация) не было различий в двух гр; значительно реже наблюдались эпизоды повторной госпитализации среди лиц, принимавших аторвастатин — 6,2 vs 8,4%; RR: 0,74; 95% ДИ 0,57-0,95. Благоприятная тенденция была отмечена в отношении случаев коронарной реваскуляризации, а также ухудшения клинической картины сердечной недостаточности (СН) и/или стенокардии. При этом уровень ХС ЛНП существенно снижался на ~ 50% ($p < 0,001$), хотя активность печеночных трансаминаз также значительно повышалась ($p < 0,001$) у больных, принимавших аторвастатин 80 мг/сут.

Исследование PROVE IT-TIMI 22 [18]. Оригинальный дизайн этой программы имел целью сравнить эффективность правастатина 40 мг/сут. (стандартная терапия) и аторвастатина 80 мг/сут. (АТС) у больных в первые 10 дней ОКС; в исследовании PROVE IT-TIMI 22 критерии недостаточной эффективности отсутствовали; но потом оценивались преимущества высоких доз аторвастатина. В исследовании дополнительно изучено влияние 10-дневного курса гатифлоксацина (gatifloxacin), противомикробного препарата из группы фторхинолонов, по сравнению с плацебо, назначаемых ежемесячно во время периода наблюдения. По окончании 2 лет наблюдения уровень ХС ЛНП оказался ниже на ~ 20% ($p < 0,001$) и частота первичных к.т., включая смерть от любой причины, ИМ, НС, требующие госпитализации и реваскуляризации, — на 16% в гр. аторвастатина 80 мг/сут. по сравнению с гр. правастатина 40 мг/сут. — ОШ 0,84; 95% ДИ 0,74-0,95 ($p = 0,005$). В гр. АТС значительно снизился уровень С-реактивного белка (СРБ) в первые 30 дней по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,001$), это различие сохранялось и через 2 года наблюдения. Снижение на 14% ($p = 0,029$) имело место в отношении вторичных к.т. — смерть от КБС, несмертельный ИМ и реваскуляризация, произведенная в первые 30 дней после рандомизации. Хотя преимущества АТС оказались одинаковыми в различных специфических подгруппах: мужчины vs женщин, больные НС vs лиц с ИМ, пациенты с сахарным диабетом vs лиц с нормальными показателями гликемии. Эти преимущества были более выраженными у лиц с исходным уровнем ХС ЛПН > 125 мг/дл по сравнению с теми, у кого ХС ЛПН был < 125 мг/дл ($p = 0,02$).

Не наблюдали значительных различий между 2 гр. различающимися в плане прерывания лечения ($p = 0,30$), хотя повышение активности трансаминаз наблюдалось чаще при высоких дозах статинов ($p < 0,001$). Эту проблему разрешали путем повторного титрования дозы статинов или отмены препаратов.

В фазе Z исследования A to Z сравнивали режим раннего начала АТС (симвастатин по 40 мг/сут. в течение 1 мес., а в дальнейшем 80 мг/сут.) с режимом менее АТС (плацебо в течение 4 мес. сменилось в дальнейшем симвастатином 20 мг/сут.) у больных с ОКС (ИМ без подъема ST или ИМ с подъемом ST) [19]. Комбинированная первичная к.т. включала: сердечно-сосудистую смерть, несмертельный ИМ, повторное поступление в стационар в связи с ОКС или инсультом; вторичные к.т. состояли из отдельных компонентов первичной к.т., реваскуляризация из-за ишемии, обострение СН и смертности от всех причин (ОС). Только 44% больных потребовалось чрезуточное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ОКС; 32% лиц из гр. плацебо + симвастатин 20 мг/сут. и 34% лиц из гр. симвастатин 40/80 мг/сут. прекратили лечение преждевременно. Уровни ХС ЛНП и СРБ оказались значительно ниже в гр. симвастатин 40/80 мг/сут. в процессе наблюдения ($p < 0,001$). Первичные к.т. в гр. симвастатин 40/80 мг/сут. и плацебо 20 мг/сут. не отличались достоверно — ОШ: 0,89; ДИ: 0,76-1,04. При анализе *post hoc* отсутствовали различия по первичным к.т. в течение первых 4 мес. лечения — ОШ: 1,01; 95% ДИ: 0,83-1,25, хотя значимые различия были отмечены в период от 4 мес. и до конца периода наблюдения — ОШ: 0,75; 95% ДИ: 0,60-0,95. Более стабильное снижение риска отмечено уже после периода, когда этот риск прошел пиковый уровень. Подъемы сывороточных трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) отмечены в 0,4% в гр. плацебо-симвастатин 20 мг/сут. и в 0,9% — в гр. симвастатин 40/80 мг/сут. ($p = 0,05$). Однако было выявлено 9 случаев тяжелой миопатии (креатинфосфокиназа > 10000 ед.) в группе АТС, а в гр. симвастатин 20 мг/сут. только в 1 случае. Это доказывает, что каждое третье предупрежденное событие при лечении симвастатином 80 мг/сут. приводит к нежелательным эффектам, чего не отмечалось, как правило, при лечении аторвастатином.

Благодаря тому, что различные препараты статинов использовали для сравнения, стало возможным объяснить часть различий от применения конкретных статинов их индивидуальными свойствами, в первую очередь так называемыми плейотропными или нелипидными эффектами. Мета-анализы [20] PROVE IT-TIMI 22, A to Z продемонстрировали, что АТС снижает смертность от разных причин после ОКС на ~ 23% — ОШ: 0,77; 95% ДИ: 0,63-0,95, без статистически доказанной гетерогенности между этими исследованиями. Зато существенно отличались более ранние изменения высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) в PROVE IT-TIMI 22 в гр. лечения по сравнению с исследованием A to Z. При использовании общепринятых к.т. результаты

всегда показывали преимущества в раннем периоде после ОКС [18], когда назначали аторвастатин в дозе 80 мг/сут.

Повышение печеночных ферментов более чем в 3 раза по сравнению с ВГН наблюдали у 0,4% лиц в гр. плацебо-симвастатин и в 0,9% у тех, кто получал высокие дозы статинов в исследовании A to Z. Нарушения печеночной функции и миалгия, как известно, наблюдаются при более высоких дозах статина и не обязательно является причиной уменьшения или отмены режима лечения, но, возможно, обязывают дополнительно титровать дозу. Сравнительно большая частота миопатии повышает интерес клиницистов к проблеме безопасности высоких доз статинов. Миопатии чаще всего наблюдались при взаимодействии с одновременно назначенным амиодароном [22].

До сих пор нет ответа на вопрос о времени начала АТС после ОКС. Во-первых, какой временной промежуток до получения существенных клинических преимуществ следует считать оптимальным? Во-вторых, как ранняя терапия статинами согласуется с другой интенсивной терапией у этой категории больных? В исследовании MIRACL существенные преимущества были доказаны только через 16 нед наблюдения после рандомизации. Результаты PROVE IT-TIMI 22 показали, что преимущества высоких доз лечения статинами появляются не ранее, чем через 30 сут. Однако наибольшей статистической значимости эти различия достигали только через 180 сут после рандомизации. Анализ post hoc исследования от A to Z показал, что отсутствуют различия по первичной к.т. между двумя гр.и до 4 мес. после рандомизации — ОШ: 1,01; 95% ДИ: 0,83–1,25, хотя различие в дальнейшем становится значительным — ОШ: 0,75; 95% ДИ: 0,60–0,95.

К сожалению, пока не ясно, является ли ранее начало АТС лучше, чем столь же раннее применение препарата сравнения, но не плацебо. Было продемонстрировано значительное снижение комплексной к.т.: смертельный исход, ИМ или повторная госпитализация по причине повторного ОКС — ОШ: 0,72; 95% ДИ: 0,52–0,99, в первые 30 сут после ОКС у лиц рандомизированных на АТС — аторвастатином 80 мг/сут. в сравнении с правастатином 40 мг/сут. [23]. Ранний успех был достигнут благодаря плеiotропным эффектам высоких доз аторвастатина в первый мес. АТС.

После ОКС АТС значительно уменьшает клинические неблагоприятные исходы в первые 30 сут, анализ всех полученных доказательств пока-

зывает, что этот успех наиболее выражен через ~ 4 мес. лечения. Фактически уровни СРБ значительно снижались в течение первых 4 мес. после рандомизации в исследованиях MIRACL [24] и PROVE IT-TIMI 22 [18], т. е. там, где использовались высокие дозы аторвастатина. Возможно, что успехи АТС после ОКС опосредованы, по крайней мере, отчасти, уменьшением воспаления независимо от снижения липидов.

В последнее время активно обсуждается проблема назначения сопутствующей терапии: аспирин, клопидогрел, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающегося фермента или β -адреноблокаторы и/или инвазивным вмешательствам, например, ангиопластика, стентирования коронарных артерий сердца, которые, как известно, значимо влияют на клинические исходы при коронарных событиях. Похоже, что эффект высоких доз статинов был независим от сопутствующего лечения [16–19].

В объединенном мета-анализе с участием > 27 тыс. пациентов (> 100 тыс. чел.-лет наблюдения) из 4 крупных клинических исследований (TNT, IDEAL, PROVE IT-TIMI 22, A to Z) продемонстрировано значительное снижение риска коронарной смерти и ИМ — ОШ: 0,84; 95% ДИ: 0,77–0,91, на высоких дозах статинов [25]. Значительное снижение наблюдалось также для других клинических к.т., таких, как коронарная смерть или любое сердечно-сосудистое событие — ОШ: 0,84; 95% ДИ: 0,80–0,89, и инсульты — ОШ: 0,82; 95% ДИ: 0,71–0,96. Благоприятная тенденция была отмечена в плане снижения сердечно-сосудистой смертности — ОШ: 0,88; 95% ДИ: 0,78–1,00. Таким образом, считают, что преимущества АТС над стандартной терапией в большей степени состоят в снижении несмертельных сердечно-сосудистых исходов. Частота же смертности от прочих причин была схожей при высоких (2,5%) и стандартных (2,4%) дозах в этом мета-анализе, что лишний раз подчеркивает безопасность высокодозовых режимов лечения.

В свете таких результатов следует рекомендовать в клиническую практику раннюю АТС аторвастатином в течение хотя бы первого года после ОКС. Конечно это потребует дополнительных затрат, но, во-первых, доказанное снижение смертности и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений вполне оправдывают эти затраты, а, во-вторых, применение зарекомендовавших себя генериков того же аторвастатина должно смягчить эту проблему.

Литература

1. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973; 180: 1332-9.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
3. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца. Монография. Москва "Реафарм" 2005.
4. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2000; 324(7353): 1570-6.
5. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *JACC* 2005; 46(10): 1855-62.
6. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-78.
8. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-35.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 2007; 100(5): 747-52.
10. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(19): 2437-45.
11. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383-9.
12. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1998; 339(19): 1349-57.
13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(14): 1001-9.
14. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жагар Б. от имени рабочей группы "АТЛАНТИКА". Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология* 2008; 11: 4-13.
15. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004; 13(5): 437-52.
16. Seshasai SRK, Ray KK. Intensive Statin Therapy in Coronary Artery Disease: is Lower Cholesterol Better and Safe? *Future Cardiol* 2009; 5(2): 129-39.
17. 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(13): 1711-8.
18. 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(15): 1495-504.
19. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292(11): 1307-16.
20. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007; 100(7): 1047-51.
21. Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. *JAMA* 2004; 292(11): 1365-7.
22. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(6): 687-700.
23. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *JACC* 2005; 46(8): 1405-10.
24. 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.
25. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *JACC* 2006; 48(3): 438-45.

Поступила 29/06-2009