

# Интенсивная терапия аторвастатином. Повышение эффективности лечения

Семенова А.Е., Кухарчук В.В.  
ФГУ РКНПК МЗиСР РФ, Москва.

## Абстракт

*В данной статье проводится анализ целесообразности назначения аторвастатина в дозе 80 мг/сутки рассматриваются клинические ситуации, когда преимущество высоких доз препарата помогает в наибольшей степени снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца.*

**Ключевые слова:** аторвастатин, ишемическая болезнь сердца.

## Intensive treatment with atorvastatine. Treatment efficiency improving

Semenova A.E., Kukharchuk V.V.  
Russian Cardiology Research Complex

## Abstract

*The analysis of a 80 mg per day atorvastatin intake utility and clinical situations when high dose atorvastatin prescription is beneficial and helps to reach better cardiovascular risk reduction in coronary artery disease patients are performed in this article.*

**Key words:** atorvastatin, coronary artery disease.

По данным современной статистики, лица, у которых хотя бы один раз был сердечный приступ, имеют в 1,5-15 раз больший риск развития осложнений и смертности. Риск внезапной смерти увеличивается в 4-6 раз при наличии инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе. Поэтому столь очевидна необходимость проведения интенсивной профилактики сердечно-сосудистых событий. Доказана взаимосвязь между уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и частотой сердечно-сосудистых осложнений – концепция «чем ниже, тем лучше» [1]. В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов от 2009 г. и руководстве по лечению стабильной стенокардии Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца от 2002 г., а также в пересмотре от 2007 г. подчеркивается необходимость применения статинов для достижения целевых уровней общего холестерина (ОХС) и ХС ЛНП [2, 3, 4].

В связи с нерешенностью вопроса о преимуществе высоких доз статинов в 2006 г. был проведен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, включавших не менее 1 000 больных, как стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), так и острым коронарным синдромом (ОКС). Такими исследованиями оказались: TNT (Treating to New Targets) и IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid-Lowering) для больных стабильной ИБС и PROVE IT-TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction-22) и A-to-Z (Aggrastat-to-Zocor) для

больных ОКС. В метаанализ вошли 27548 больных. Сделано заключение, что применение высоких доз статинов обладает преимуществом перед стандартными дозами в профилактике в основном нефатальных сердечно-сосудистых событий [5].

В настоящее время имеется большая доказательная база по применению аторвастатина у больных ИБС. Аторвастатин (Липримар, Pfizer, USA) одобрен Food and Drug Administration (FDA) в 1996 г. С тех пор, как препарат появился на фармацевтическом рынке, его эффективность в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний была хорошо изучена [6, 7]. 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 у различных категорий больных ИБС.

## Аторвастатин 80 мг и стабильная ИБС.

Проспективное двойное слепое исследование TNT (Treating to New Targets) проводилось на базе 256 центров 14 стран между 1998 и 2004 гг. с периодом наблюдения 4,9 лет (медиана). Было включено 10001 больных ИБС в возрасте от 35 до 75 лет. Целью исследования стала оценка сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема разных доз аторвастатина у больных стабильной ИБС [8]. Уровень ХС ЛНП при рандомизации был невысок и составлял менее 3,4 ммоль/л. Средний уровень достигнутого ХС ЛНП оказался

2,0 ммоль/л при приеме аторвастатина 80 мг/сут и 2,6 ммоль/л при приеме 10 мг/сут [9]. Показано, что прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут на 22% эффективнее снижает риск смерти от ИБС, нефатального ИМ, кардиореанимации и инсульта по сравнению с приемом дозы 10 мг/сут. Первичная конечная точка (суммарный показатель смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, кардиореанимации и инсульта) была зарегистрирована у 10,9% больных группы 10 мг и 8,7% больных группы 80 мг ( $p=0,0002$ ). Преимущества приема аторвастатина 80 мг/сут сохранялись и при оценке всех пяти конечных точек в рамках исследования TNT [10]. Эффективность приема высоких доз аторвастатина отмечалась в каждой из подгрупп больных, характеризующихся высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, – больных с сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом, хронической почечной недостаточностью (ХПН), перенесенным коронарным шунтированием [11-13]. Более агрессивная терапия привела к снижению количества инсультов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Частота повышения уровня трансаминаз была 0,2% в группе 10 мг и 1,2% в группе 80 мг ( $p<0,001$ ), но в целом, переносимость обеих доз аторвастатина была сопоставимой. Низкий уровень ХС ЛНП не приводил к росту числа миалгий, суицидов, геморрагических инсультов, онкологических заболеваний [14].

В исследовании CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) проведена сравнительная оценка низких и высоких доз аторвастатина по влиянию на уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) у больных стабильной ИБС. Известно, что помимо гиполипидемического, большую роль отводят плейотропным эффектам статинов. Одним из плейотропных эффектов является подавление процессов воспаления, которое, в частности, проявляется снижением уровня СРБ. При одинаковом уровне липидов на фоне терапии статинами, больные с низкими значениями СРБ имеют лучшие исходы после ИМ и меньшую степень прогрессирования атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [15, 16]. Уровень СРБ помогает оценить риск первых сердечно-сосудистых событий [17]. Исследование CAP – это мультицентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, которое проводилось в 65 центрах Канады и Европы. Больные стабильной ИБС ( $n=339$ ) были рандомизированы для получения аторвастатина в дозах 10 мг/сут ( $n=170$ ) или 80 мг/сут ( $n=169$ ) с периодом наблюдения 26 недель. Исходно уровни изучаемых показателей были следующими: вч-СРБ 1,5-15,0 мг/л, ХС ЛНП 1,29-3,87 ммоль/л, ТГ < 4,56 ммоль/л. Через 5 недель терапии аторвастатином в группе 10 мг вч-СРБ снизился на 25,0% и далее существенно не менялся, а в группе 80 мг вч-СРБ снизился на 36,4% и продолжал снижаться при дальнейшем наблюдении. Динамика вч-СРБ

была независима от показателей ХС ЛНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов. Целевые уровни вч-СРБ < 2 мг/л и ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л были достигнуты у 55,6% в группе 80 мг и у 13,5% в группе 10 мг ( $p<0,001$ ). Таким образом, у больных стабильной ИБС, наличием умеренного воспаления по данным вч-СРБ и нормальными показателями липидного профиля влияние аторвастатина на уровень вч-СРБ является дозозависимым [18].

### **Аторвастатин 80 мг и острый коронарный синдром.**

Рекомендация о назначении статинов всем пациентам, перенесшим ОКС относится к уровню доказательности I A. Данное заключение было сделано на основе двух исследований MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) и PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) [19].

В исследовании MIRACL 3086 пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q в течение 4-х дней после госпитализации были рандомизированы для приема аторвастатина 80 мг/сут либо плацебо с периодом наблюдения 16 недель. Первичная суммарная конечная точка была зарегистрирована у 14,8% больных, принимавших аторвастатин и у 17,4% больных из группы плацебо ( $p=0,048$ ).

В исследовании PROVE-IT 4162 пациента в течение 10 дней госпитализации по поводу ОКС были рандомизированы для приема аторвастатина 80 мг/сут либо правастатина 40 мг/сут. За 24 месяца наблюдения частота первичных сердечно-сосудистых событий была 22,4% в группе аторвастатина и 26,3% в группе правастатина ( $p=0,005$ ), причем в группе аторвастатина выявлена тенденция к снижению общей смертности (2,2% против 3,2%,  $p=0,07$ ).

Преимущество терапии высокими дозами аторвастатина (80 мг/сут) у больных, недавно перенесших ИМ, выявлено и при ретроспективном анализе подгруппы пациентов ( $n=999$ ) в исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering trial) [20]. У больных, впервые перенесших инфаркт миокарда менее чем за 2 месяца до включения в исследование, за 5 лет наблюдения зарегистрировано достоверное уменьшение частоты суммарных конечных точек (смертность от всех причин, ИМ, необходимость в госпитализации по поводу развития нестабильной стенокардии, потребность в реваскуляризации, инсульт) на фоне приема аторвастатина 80 мг/сут, по сравнению со стандартными дозами симвастатина 20-40 мг/сут ( $p=0,04$ ) с хорошей переносимостью в обоих случаях. Результаты 5-летнего наблюдения в рамках исследования IDEAL подтверждают данные 2-летнего исследования PROVE IT. Данный анализ позволяет сделать предполо-

жение о целесообразности интенсивной терапии статинами у больных, недавно перенесших ИМ и длительности такого лечения, по крайней мере, не менее 2 лет [21]. Следует отметить, что выявленное в ходе данных исследований снижение количества сердечно-сосудистых осложнений при терапии Липримаром невозможно объяснить только гиполлипидемическим действием.

### **Аторвастатин 80 мг и транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.**

Для того чтобы подтвердить гипотезу о способности статинов снижать риск периоперационного ИМ при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) был организован ряд исследований у различных категорий больных ИБС, которые получили название ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty). Применялся препарат Липримар. Первым стало исследование ARMYDA у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, ранее не принимавших статины. Больные были рандомизированы для приема аторвастатина 40 мг/сут ( $n=76$ ) либо плацебо ( $n=77$ ) за 7 дней до ЧКВ. Повышенный уровень креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ), миоглобина и тропонина I через 8 и 24 часа после ЧКВ достоверно реже встречался в группе аторвастатина ( $p=0,001$ ,  $p=0,0005$ ,  $p=0,0004$  соответственно). Диагноз ИМ по уровню КФК-МВ был выставлен у 5% больных в группе аторвастатина и у 18% больных в группе плацебо ( $p=0,025$ ). Таким образом было показано, что прием статинов в течение 7 дней до коронарной ангиопластики позволяет снизить риск возможного ИМ [22].

В исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty – Acute Coronary Syndrome) пациенты ( $n=171$ ) с ОКС без подъема сегмента ST, не получавшие ранее статины, были рандомизированы для приема аторвастатина 80 мг за 12 часов до ЧКВ и 40 мг непосредственно перед ЧКВ ( $n=86$ ) или плацебо ( $n=85$ ). После проведения ЧКВ пациенты обеих групп получали аторвастатин 40 мг/сут. Конечной точкой была частота больших сердечно-сосудистых осложнений за 30 дней наблюдения (смерть, нефатальный ИМ, повторная реваскуляризация). Меньшее количество конечных точек в группе аторвастатина ( $p=0,01$ ) отчасти было обусловлено снижением числа ИМ ( $p=0,04$ ). Также в группе аторвастатина наблюдалось и менее выраженное повышение уровня КФК-МВ и тропонина I ( $p=0,001$  и  $p=0,039$  соответственно). Исследование ARMYDA-ACS показало, что даже кратковременное назначение высоких доз статинов перед ЧКВ способно улучшить исход у больных с ОКС без подъема сегмента ST, подвергающихся раннему инвазивному вмешательству [23].

Оправданность рутинного назначения высоких доз аторвастатина перед эндоваскулярным вмеша-

тельством у больных, находящихся на постоянной терапии статинами, была показана в исследовании ARMYDA-RECAPTURE. 383 пациента со стабильной стенокардией (53%) либо ОКС без подъема сегмента ST (47%), находившиеся на постоянной терапии статинами (в 55% случаях - аторвастатин), были рандомизированы для приема аторвастатина 80 мг за 12 часов и 40 мг непосредственно перед ЧКВ ( $n=192$ ) или плацебо ( $n=191$ ). Далее все больные получали аторвастатин 40 мг/сут. Разница в первичной конечной точке (частота больших сердечно-сосудистых событий) была достоверна ( $p=0,037$ ) и также в основном определялась снижением количества ИМ в группе аторвастатина. На фоне назначения высоких доз статинов перед ЧКВ отмечалось и меньше эпизодов подъема уровня КФК-МВ ( $p=0,017$ ) и тропонина I ( $p=0,021$ ) [24].

Влияние назначения высоких доз аторвастатина непосредственно перед ЧКВ у больных с ОКС с подъемом сегмента ST на периоперационный период и частоту сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ИМ, повторная реваскуляризация) за 30 дней наблюдения было оценено в открытом рандомизированном исследовании STATIN STEMI (Efficacy of High Dose atorvaSTATIN Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction). В данной работе 171 пациенту дополнительно к клопидогрелю 600 мг давался аторвастатин в дозах 80 мг ( $n=86$ ) или 10 мг ( $n=85$ ). В дальнейшем больные обеих групп получали аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Первичной конечной точкой была частота развития больших сердечно-сосудистых осложнений (смерть, нефатальный ИМ, повторная реваскуляризация). В результате, высокие дозы аторвастатина перед ЧКВ не показали преимущества в снижении количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ( $p=0,26$ ), однако отмечалось достижение лучшего состояния перфузии миокарда непосредственно после ЧКВ, оцененное по необходимости проведения корректирующего тромболитика ( $p=0,01$ ) и обратной динамике сегмента ST на электрокардиограмме ( $p=0,01$ ) [25].

Ретроспективный анализ данных исследования PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) показал преимущество высоких доз статинов по сравнению с умеренными при назначении после ЧКВ у больных с ОКС. Частота конечных точек (смертность от всех причин, ИМ, необходимость в госпитализации по поводу развития нестабильной стенокардии, реваскуляризация через 30 дней, инсульт, а также необходимость в повторной реваскуляризации за период наблюдения) была оценена у 2868 больных, которым провели ЧКВ накануне включения в исследование PROVE IT-TIMI 22, где происходила рандомизация для приема аторвастатина 80 мг/сут либо правастатина 40 мг/сут. У больных, находящихся на терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут

наблюдалось меньшее суммарное количество конечных точек ( $p=0,002$ ) и меньше потребность в повторной реваскуляризации ( $p=0,001$ ), не зависимо от динамики уровней ХС ЛНП и СРБ [26].

### **Аторвастатин 80 мг и сопутствующие заболевания.**

Результаты больших исследований, таких как TNT (Treating to New Targets), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) и ASCOT-LAA (Lipid-Lowering Arm of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), дают основания для гипотезы, что более интенсивное снижение уровня ХС ЛНП, по сравнению со «стандартной» терапией статинами, может быть оправдано у больных ИБС в сочетании с такими заболеваниями, как метаболический синдром, СД и почечная недостаточность (ХПН). С другой стороны, дополнительное снижение уровня ХС ЛНП может быть целесообразно у больных без ИБС и сравнительно «нормальным» уровнем холестерина, но наличием таких факторов риска, как СД, артериальная гипертензия (АГ) или инсульт в анамнезе. Активно обсуждаются возможные показания к терапии высокими дозами статинов как часть более агрессивной первичной и вторичной профилактики ИБС [7].

### **ИБС и артериальная гипертензия.**

Через 3 месяца от начала исследования TNT все больные были разделены по уровню систолического артериального давления (САД) ( $< 140$  мм рт. ст. либо  $\geq 140$  мм рт. ст.) и уровню ХС ЛНП (терцили). За 4,9 лет наблюдения установлено, что уровень больших сердечно-сосудистых осложнений оказался ниже у больных, которые были определены в группу с САД  $< 140$  мм рт. ст. ( $p=0,014$ ) и наименьшим уровнем ХС ЛНП ( $p < 0,001$ ). Относительное снижение риска на 42% наблюдалось в группе с наименьшим уровнем ХС ЛНП (нижний терциль) и уровнем САД  $< 140$  мм рт. ст., по сравнению с группой пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП (верхний терциль) и САД  $\geq 140$  мм рт. ст. Снижение риска инсульта у больных с более низким САД было наиболее выражено в группе нижнего терциля по уровню ХС ЛНП [27].

### **ИБС и метаболический синдром.**

В рамках исследования TNT было проанализировано 5 584 больных ИБС с метаболическим синдромом, рандомизированных для приема аторвастатина в дозах 10 мг/сут ( $n=2820$ ) и 80 мг/сут ( $n=2764$ ). Через 3 месяца от начала лечения среднее значение уровня ХС ЛНП составляло 2,6 ммоль/л в группе 10 мг и 1,9 ммоль/л в группе 80 мг. За 4,9 лет наблюдения 11,3% больных ИБС

в сочетании с метаболическим синдромом перенесли большое сердечно-сосудистое осложнение, что было достоверно чаще по сравнению с лицами без метаболического синдрома и не зависело от вида лечения ( $p < 0,0001$ ). Большие сердечно-сосудистые осложнения были зарегистрированы у 367 больных (13%) в группе 10 мг и 262 (9,5%) в группе 80 мг ( $p < 0,0001$ ), что говорит о преимуществе назначения высоких доз аторвастатина у больных ИБС с метаболическим синдромом [28].

### **ИБС и сахарный диабет.**

В рамках исследования TNT рандомизировано 1501 пациент с ИБС и СД для приема аторвастатина в дозах 10 мг/сут ( $n=753$ ) и 80 мг/сут ( $n=748$ ). Через 4,9 лет наблюдения уровень ХС ЛНП был 2,6 ммоль/л в группе 10 мг и 2,0 ммоль/л в группе 80 мг аторвастатина. За 5 лет наблюдения первичная конечная точка (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, кардиореанимация, нефатальный либо фатальный инсульт) зарегистрирована у 135 больных (17,9%) в группе 10 мг и у 103 больных (13,8%) в группе 80 мг ( $p=0,026$ ). Преимущество в приеме высоких доз аторвастатина также выражалось в увеличении времени до возникновения цереброваскулярных ( $p=0,037$ ) и любых сердечно-сосудистых событий ( $p=0,044$ ). У больных с ИБС и СД группы приема 10 мг и 80 мг аторвастатина не различались по числу развития побочных эффектов и повышению уровня трансаминаз. Сделано заключение, что прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут у больных ИБС в сочетании с СД на 25% эффективнее снижает частоту больших сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с дозой 10 мг/сут [12].

### **ИБС и хроническая почечная недостаточность.**

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной заболеваемости и смертности больных хронической почечной недостаточностью (ХПН). Среди больных ИБС в исследовании TNT была выделена группа с ХПН, в которую отнесены пациенты с модифицированной по MDRD скоростью клубочковой фильтрации (eGFR)  $< 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> [29]. Отобрано 9656 пациентов, среди них оказалось 3107 больных с ХПН и 6549 с нормальной модифицированной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). За 5 лет наблюдения 351 больной ХПН (11,3%) и 561 больной с нормальной СКФ (8,6%) перенесли большие сердечно-сосудистые осложнения ( $p < 0,0001$ ). По сравнению с 10 мг, прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут снижал относительный риск больших сердечно-сосудистых осложнений на 32% в группе ХПН ( $p=0,0003$ ) и на 15% у больных с нормальной модифицированной СКФ ( $p=0,049$ ). Обе дозы аторвастатина (10 мг и 80 мг) хорошо переносились больными с ХПН [13].

### Аторвастатин. Перспективы.

Для того чтобы облегчить выбор дозы аторвастатина у больных ИБС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в апреле 2010 г начато открытое проспективное исследование LIGHT (Study On Liprimar (Atorvastatin) In Patients With Coronary Heart Disease (CHD) And High Risk Of Cardiovascular Complications). Пациентам в возрасте от 18 до 80 лет назначается аторвастатин в дозе 10-80 мг/сут в течение 6 месяцев. Критериями включения являются: возможность подписания информированного согласия; наличие показаний для гиполипидемической терапии; больные ИБС с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (сахарный диабет 2 типа, ИМ, сердечная недостаточность, АГ и др.); уровень ХС ЛНП > 3,5 ммоль/л. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость аторвастатина. Первичная конечная точка: процент пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП (2,6 ммоль/л) через 6 месяцев [30].

В 2009 г. началось исследование Atorvastatin Three Year Pediatric Study, результаты которого будут проанализированы в 2013 г. Это 3-хгодичное проспективное открытое исследование для оценки клинической эффективности, безопасности и переносимости аторвастатина у детей и подростков в возрасте от 6 до 15 лет (n=250) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (уровень ХС ЛНП > 4 ммоль/л). Задачей исследования является оценка показателей роста и развития пациентов (таких как рост, вес, индекс массы тела, развитие вторичных половых признаков (Tanner Stages)) на фоне приема аторвастатина, а также оценка эффективности (по динамике ХС ЛНП, ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛОНП, апо-А1, апо-В), переносимости и безопасности терапии аторвастатином за 3 года наблюдения. Также при оценке целесообразности гиполипидемического лечения будет учитываться такой показатель, как поток зависимая вазодилатация [31].

В настоящее время рассматривается новое направление для возможного приема статинов – улучшение прогноза у больных, подвергающихся хирургическим вмешательствам. Вероятность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении хирургических операций назначением статинов является интересной гипотезой. Частота больших периоперационных сердечно-сосудистых осложнений варьирует от 1% в общей популяции до 15% и более при сердечно-сосудистых операциях. Считается, что риск пери- и послеоперационных осложнений связан с усилением воспалительного ответа и процессов воспаления. В 2009 г начато исследование STAR-VaS (Short Term Atorvastatin Regime for Vasculopathic Surgical Patients), в котором планируется оценить влияние приема аторвастатина 80 мг/сут по сравнению с плацебо на показатели воспаления и наличие ишемии миокарда у больных, идущих на несердечно-сосудистую операцию высокого риска

[32]. Исследователи полагают, что аторвастатин будет снижать подъем уровня СРБ через 48 часов после операции. Наличие у аторвастатина способности подавлять воспаление и уменьшать эндотелиальную дисфункцию стало причиной оценки его эффективности по снижению риска осложнений у кардиохирургических больных в исследовании STAR-VaS (An Observational Trial of Perioperative Atorvastatin on Inflammatory and Endothelial Function in Patients Undergoing Vascular Surgery) [33], которое также было начато в 2009 г. Исследователи хотят ответить на вопрос о выборе предпочтительной дозы, планируется изучение действия аторвастатина 10-20-40-80 мг/сут.

### Аторвастатин 80 мг. Цена – качество.

Экономическая целесообразность назначения высоких доз аторвастатина следует из тщательного анализа исследований (ASCOT-LLA, CARDS, IDEAL, MIRACL), проведенных в Северной Америке и Европе [34]. В частности, анализ затрат на лечение в исследовании IDEAL (8888 пациентов с ИМ в анамнезе) выявил, что активная терапия Липримаром ведет к уменьшению на 0,099 сердечно-сосудистых событий у 1 пациента и экономически целесообразна за 4,8 лет наблюдения [35].

Затраты на лечение в исследовании TNT при назначении аторвастатина в дозе 80 мг/сут несколько нивелировались благодаря снижению потребности в медицинском обслуживании (в частности, на 6% меньше потребности в госпитализации и реваскуляризации,  $p < 0,001$ ), по сравнению с назначением дозы 10 мг/сут. Разница в цене для предупреждения одного сердечно-сосудистого события (первичной конечной точки) за 5 лет наблюдения между лечением высокими и низкими дозами аторвастатина была сопоставима с ситуациями при выборе между лечением покрытыми или непокрытыми металлическими стентами при стабильной ИБС либо при выборе между инвазивной и ранней консервативной тактикой при ОКС [36].

### Аторвастатин 80 мг. Безопасность.

В настоящее время около 18 696 больных принимали аторвастатин в дозе 80 мг/сут в различных клинических исследованиях длительностью 4-5 лет с хорошей переносимостью лечения, развитие клинически значимой миопатии и повышения трансаминаз оказалось очень незначительным [37].

Проведен ретроспективный анализ данных 49 клинических исследований, включающий 14236 больных, принимавших аторвастатин от 2 недель до 52 месяцев. Целью стало сравнение переносимости терапии аторвастатином в дозах 10 мг (n=7258), 80 мг (n=4798) и плацебо (n=2180) для чего анализировалась частота развития побочных эффектов со стороны скелетно-мышечной, печеночной и почечной систем, эпизоды подъемов КФК в 10

раз больше и трансаминаз в 3 раза больше верхней границы нормы. Количество человек, имевших побочные эффекты, было одинаково во всех трех группах. Необходимость прекращения приема аторвастатина из-за непереносимости наблюдалось у 2,4%, 1,8% и 1,2% пациентов в группах аторвастатина 10 мг, 80 мг и плацебо соответственно. Во всех группах больных побочные эффекты и потребность отмены препарата были редки. Развитие миалгии наблюдалось у 1,4%, 1,5% и 0,7% больных, принимавших 10 мг, 80 мг аторвастатина и плацебо соответственно. Повышение трансаминаз выше 3 верхних границ нормы выявлено у 0,1%, 0,6% и 0,2% больных в группах 10 мг, 80 мг аторвастатина и плацебо соответственно. По результатам анализа частота развития побочных эффектов на фоне приема аторвастатина 80 мг/сут была сход-

на с той, что встречалась при приеме аторвастатина 10 мг/сут и плацебо [38].

### Заключение.

Приоритетной задачей при выборе тактики медикаментозного лечения является снижение смертности и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из возможных путей повышения эффективности лечения может быть увеличение его интенсивности за счет повышения дозы лекарства. Анализ вышеупомянутых клинических исследований аторвастатина с использованием оригинального препарата (Липримара) позволяет сделать вывод, что назначение высоких доз может принести дополнительную пользу у определенных категорий больных.

### Список литературы

1. Ballantyne CM. Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:3Q-12Q
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации по лечению. Москва, 2009г. <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-lipid.asp>
3. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina – Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149.
4. ACC/AHA 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group. *Circulation*. 2007 Dec 4;116(23):2762-72
5. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):438-45. Epub 2006 Jul 12
6. Arca M, Gasparidone A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Drugs*. 2007;67 Suppl 1:29-42
7. Singh V, Deedwania P. Expanding roles for atorvastatin. *Drugs Today (Barc)*. 2008 Jun;44(6):455-71
8. Waters DD. Clinical insights from the Treating to New Targets trial. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 May-Jun;51(6):487-502
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35. Epub 2005 Mar 8
10. LaRosa JC, Deedwania PC, Shephard J, et al.; TNT Investigators. Comparison of 80 versus 10 mg of atorvastatin on occurrence of cardiovascular events after the first event (from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol*. 2010 Feb 1;105(3):283-7. Epub 2009 Dec 22
11. Shab SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 20;51(20):1938-43
12. Shephard J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1220-6
13. Shephard J, Kastelein JJ, Bittner V, et al.; TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 15;51(15):1448-54
14. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, et al.; Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. 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 Sep 1;100(5):747-52. Epub 2007 Jun 14
15. Nissen SE, Tuzcu E, Schoenbagen P, et al. for REVERSAL Investigators. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; Vol 352, N 1, 29-38
16. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. for PROVE IT-TIMI 22 Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; Vol 352, N1, 20-28
17. Wilson PWF, Pencina M, Jacques P, et al. C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008; 1: 92-7
18. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. *Clin Ther*. 2008 Dec;30(12):2298-313
19. Waters DD, Ku I. Early statin therapy in acute coronary syndromes: the successful cycle of evidence, guidelines, and implementation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 6;54(15):1434-7

20. Tikkanen MJ, Szarek M, Fayyad R, et al.; IDEAL Investigators. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 15;54(25):2353-7
21. Pedersen TR, Cater NB, Faergeman O, et al. Comparison of atorvastatin 80 mg/day versus simvastatin 20 to 40 mg/day on frequency of cardiovascular events late (five years) after acute myocardial infarction (from the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trial). *Am J Cardiol*. 2010 Aug 1;106(3):354-9
22. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. 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 Aug 10;110(6):674-8. Epub 2004 Jul 26
23. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. 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 Mar 27;49(12):1272-8
24. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 4;54(6):558-65. Epub 2009 Jul 2
25. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Mar;3(3):332-9
26. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP, et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 8;54(24):2290-5
27. Kostis JB, Breazna A, Deedwania PC, LaRosa JC; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. The benefits of intensive lipid lowering in patients with stable coronary heart disease with normal or high systolic blood pressure: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 May;10(5):367-76
28. Deedwania P, Barter P, Carmena R, et al.; Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet*. 2006 Sep 9;368(9539):919-28
29. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of Internal Medicine*. 1999 March;130(6):461-70
30. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00993915>
31. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00827606>
32. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967434>
33. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967252>
34. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Atorvastatin: a pharmacoeconomic review of its use in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(12):1031-53
35. Wagner M, Lindgren P, Merikle E, et al. Economic evaluation of high-dose (80 mg/day) atorvastatin treatment compared with standard-dose (20 mg/day to 40 mg/day) simvastatin treatment in Canada based on the Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) trial. *Can J Cardiol*. 2009 Nov;25(11):e362-9
36. Mark DB, Knight JD, Cowper PA, et al. Long-term economic outcomes associated with intensive versus moderate lipid-lowering therapy in coronary artery disease: results from the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Am Heart J*. 2008 Oct;156(4):698-705. Epub 2008 Sep 5
37. Waters DD. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 5;96(5A):69F-75F
38. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol*. 2006 Jan 1;97(1):61-7. Epub 2005 Nov 15