

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© И. М. МАЛИОВАНОВА, 2009

УДК 616.132.2-004.6+577.175.82

Коронарный атеросклероз и статины

И. М. Малиованова

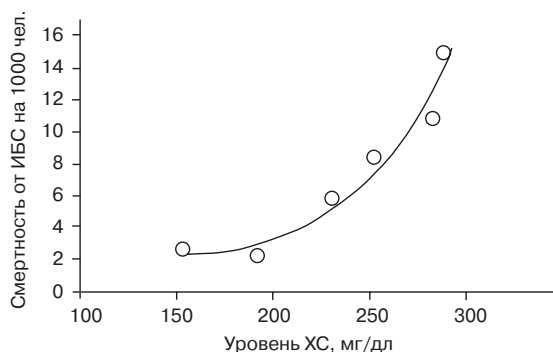
Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют среди причин смертности и инвалидности взрослого населения экономически развитых стран мира и имеют тенденцию к прогрессированию. По данным Всемирной организации здравоохранения, продолжительность жизни как в западных, так и в восточных государствах на 50% определяется наличием заболеваний органов кровообращения. Наибольшее количество жизней уносит ишемическая болезнь сердца (ИБС). Для каждого врача давно стало аксиомой, что ключом к решению данной проблемы является борьба с факторами риска ИБС, среди которых основное значение имеет гиперхолестеринемия.

Значение гиперхолестеринемии как независимого фактора риска ИБС было убедительно продемонстрировано во Фремингемском эпидемиологическом наблюдательном исследовании, которое было начато в 1948 г. и продолжается в наши дни. В него включено все взрослое население (около 5000 человек) маленького городка Фремингем штата Массачусетс (США). За 30-летний период наблюдения было показано, что лица с уровнем холестерина (ХС) плазмы крови около 6,5 ммоль/л характеризуются вдвое более высокой заболеваемостью ИБС и смертностью от нее по сравнению с теми, у ко-

го уровень ХС не превышал 5,2 ммоль/л. В 1986 г. в США были опубликованы результаты Исследования по многофакторной профилактике (MRFIT), в него были включены более 350 000 мужчин в возрасте от 35 до 57 лет, которых наблюдали в течение 6 лет. Исследование показало, что связь между уровнем общего ХС плазмы крови и смертностью от ИБС является весьма жесткой и описывается экспоненциальной кривой (см. рисунок). Полученные во Фремингемском исследовании и в MRFIT данные позволили определить границы нормы уровня ХС в плазме крови [6].

В настоящее время общепризнанно, что одним из главных пусковых механизмов развития атеросклероза является ре-



Показатели смертности от ИБС в зависимости от уровня ХС. Данные исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial // JAMA. — 1982)

* E-mail: mim1973@mail.ru

акция на повреждение сосудистой стенки, прежде всего эндотелия. Под повреждением подразумевается не механическая травма эндотелия, а его дисфункция, которая проявляется в повышении проницаемости и адгезии, а также в увеличении секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов. В качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает повышение уровня холестерина.

Установлено, что при гиперхолестеринемии изменяется структура эндотелия: увеличивается содержание ХС и соотношение ХС/фосфолипиды в мембране эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и повышению его проницаемости для липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Необходимо отметить, что при движении через эндотелий ЛПНП подвергаются окислению и в интиму проникают в основном окисленные формы ЛПНП, которые сами по себе оказывают повреждающее действие на структурные элементы как эндотелия, так и интимы [3].

В настоящее время можно говорить о том, что эндотелий – важный паракринный орган, поражение которого связано с ранним и ускоренным развитием атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний и осложнений [1]. Одновременно восстановление нарушенных функций эндотелия приводит к стабилизации или даже к регрессу атеросклеротических процессов.

Американские ученые S. Tsimikas и соавт. [43], используя моноклональные антитела E06, изучили содержание окисленных фосфолипидов по отношению к содержанию аполипопротеида В-100 (ОФ/аЛВ-100) и уровня липопротеида α (ЛП- α) у 504 больных, которым впоследствии была проведена коронарография. Исследователи обнаружили сильную корреляцию между коэффициентом ОФ/аЛВ-100 и содержанием ЛП- α ($r=0,83$; $p<0,001$). Оба эти показателя были также связаны со степенью коронарного атеросклероза, который оце-

нивался по числу стенозированных ($>50\%$) коронарных артерий ($p<0,001$). Было показано, что у лиц моложе 60 лет высокое содержание ОФ/аЛВ-100 и ЛП- α приводит к более чем трехкратному увеличению риска коронарной болезни сердца. Авторами был сделан вывод о том, что циркулирующие окисленные ЛПНП достоверно связаны с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом, особенно у лиц моложе 60 лет, а атерогенность ЛП- α может быть связана с воспалительным действием окисленных фосфолипидов.

К настоящему времени опубликованы результаты ряда многолетних наблюдений, нацеленных на первичную и вторичную профилактику осложнений атеросклероза у больных ИБС. Представленные данные свидетельствуют, что применение для этих целей статинов дает хороший клинический эффект. Статины сегодня считаются главной группой лекарственных препаратов, предназначенных для борьбы с гиперхолестеринемией (ГХС). Как отметил известный кардиолог W.C. Roberts: «Статины для атеросклероза – то же, чем был пенициллин для инфекционных болезней».

Как правило, лечение статинами переносится хорошо, причем между отдельными препаратами различий по безопасности не отмечается [10]. Наиболее значимым побочным действием является влияние на печень и мышцы. Приблизительно у 1% больных уровень трансаминаз повышается более чем в 3 раза, и этот эффект зависит от дозы. Если наблюдается такая реакция, то применение препарата должно быть прекращено; после этого концентрация трансаминаз обычно нормализуется через 2–3 мес. Один из главных неблагоприятных эффектов статинов – это миопатия: боли или слабость в мышцах в сочетании с повышением креатинкиназы более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы. Миопатия при монотерапии статинами встречается приблизительно у 1 из 1000 больных и также связана

с дозой. При этом иногда наблюдаются такие симптомы, как лихорадка и общее недомогание; эти проявления больше выражены при повышенных уровнях данного препарата в сыворотке. Если больной с нераспознанной миопатией будет продолжать принимать препарат, то могут развиваться лизис поперечно-полосатой мышечной ткани и острая почечная недостаточность. Если же миопатия диагностируется вовремя и препарат отменяется, то патология мышечной ткани носит обратимый характер, и возникновение острой почечной недостаточности маловероятно.

Первым исследованием, посвященным использованию статинов в кардиологической практике, стало Скандинавское исследование 4S (1994 г.) [39]. Целью исследования явилось снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда и/или страдающих стенокардией напряжения с высоким уровнем гиперхолестеринемии (5,5–8,0 ммоль/л). Длительность наблюдения составила в среднем 5,4 года. За время проведения исследования в основной группе (пациенты, получавшие симвастатин) уровни триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП снизились на 10, 25 и 35% соответственно, а уровень холестерина ЛПВП увеличился на 8%. В контрольной группе данные показатели достоверно не изменились. В основной группе произошло снижение риска общей смертности на 30%, а коронарной смерти – на 42%. Смертность от несердечных причин в обеих группах достоверно не отличалась. Также в исследовании оценивалась безопасность приема симвастатина. Относительный риск при его применении составил 0,63 ($p < 0,00001$). Т. Pedersen и соавт. в 1998 г. продолжили дальнейший анализ результатов, полученных в исследовании 4S. Авторы показали, что достигнутый клинический эффект был связан со снижением уровня апо В-липопротеинов. В группе больных, получавших симвастатин в суточной дозе 20–40 мг, снижение уровня

ХС ЛПНП на 1% было связано со снижением смертности на 1,7% ($p < 0,00001$).

В 90-х годах прошлого века были завершены и опубликованы результаты многих исследований, посвященных применению статинов для вторичной и первичной профилактики ИБС. Сравнительные результаты некоторых из них приведены в таблице 1 [5].

Лучшие результаты, полученные при лечении статинами, объясняют наличием у них не только антихолестеринемического, но и множества других, так называемых плеотропных эффектов, связанных и не связанных с подавлением синтеза ХС [4].

В настоящее время рассматриваются три клинически наиболее значимых плеотропных (от греч. «pleiwn» – «более» и «tropos» – «направлять») эффекта статинов. Первый связан с их способностью улучшать функцию эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с ИБС, второй определяется способностью повышать выживаемость и тормозить реакцию отторжения трансплантата при пересадке сердца, а третий обусловлен способностью правастатина и аторвастатина (это свойство не распространяется на симвастатин) улучшать агрегационные свойства тромбоцитов у пациентов с гиперхолестеринемией. Упомянутые свойства статинов не зависят от их гиполипидемических эффектов. Список плеотропных эффектов этих препаратов неуклонно возрастает. Так, показано, что липофильный флувастатин (но не гидрофильный правастатин) активирует апоптоз (управляемую клеточную смерть) путем интерлейкин-1-стимуляции гладкомышечных клеток сосудов. Такие же эффекты продемонстрированы и для аторвастатина. Считается, что они лежат в основе профилактики рестенозов после перенесенной ангиопластики. Любопытно, что в норме гладкомышечные клетки резистентны к апоптозу, но в присутствии симвастатина и аторвастатина их чувствительность к управляемой гибели повышается [13].

Таблица 1

**Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования статинов
с клиническими конечными точками (Грацианский Н. А., 2001)**

Показатель	Исследования				
	Первичная профилактика		Вторичная профилактика		
	WOSCOPS	AFCAPS/ TexCAPS	4S	CARE	LIPID
Препарат, суточная доза, мг	Правастатин 40	Ловастатин 20–40	Симвастатин 20–40	Правастатин 40	Правастатин 40
Число участников	6595	6605	4444	4159	9014
Возраст, лет (в среднем)	45–65 (55)	45–73 (58)	30–70 (58,1)	21–75 (59)	31–75 (62)
Число женщин, %	0	15	19	14	17
Исходный уровень общего ХС, ммоль/л	4,0–6,0	4,65–6,82	5,5–8,0	3,0–4,5	4,0–7,0
Исходный средний уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	4,97	3,89	4,87	3,6	3,8
Продолжительность наблюдения, лет	4,9	5,2	5,4	5	6,1
	Изменение уровней липидов, %				
Общий ХС	-20	-19,3	-25	-20	-18
ХС ЛПНП	-26	-25,5	-35	-28	-25
Триглицериды	-12	-12,7	-10	-14	-11
ХС ЛПВП	+5	+4,8	+8	+5	+6
	Снижение риска, %				
Коронарные события	-31	-37	-34	-24	-24
Нефатальный ИМ	-31	-	-33	-23	-
Коронарная смерть	-28	-34	-42	-20	-24
Сердечно-сосудистая смерть	-32	-25	-35	-	-25
Реваскуляризация	-37	-33	-37	-27	-20
Общая смертность	-22*	-	-30	-9	-23
Год опубликования результатов	1995	1998	1994	1996	1998

* Данные недостоверны.

Раньше основным ориентиром для оценки необходимости назначения статинов (и для контроля эффективности их применения) служила концентрация ХС ЛПНП в плазме крови. За идеальный уровень ХС ЛПНП принимались значения до 100 мг/дл (2,5 ммоль/л). В таких случаях оснований для назначения статинов не было [13,26]. Эволюция исследований эффективности статинов проделала путь от изучения влияния этих препаратов на выживаемость больных с высоким уровнем

холестерина, перенесших инфаркт миокарда, до пациентов с относительно низким риском ИБС и показателями липидного спектра, формально не являющимися показанием для назначения медикаментозной липидснижающей терапии. Исследования по вторичной (4S, LIPID, CARE) и первичной (WOSCOPS, AFCAPS) профилактике показали прямую зависимость между уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и степенью снижения уровня ХС ЛПНП (Кобалава Ж.Д.

и соавт., 2005; [7]) и послужили обоснованием целевых значений ХС ЛПНП в рекомендациях Национальной образовательной программы по липидснижающей терапии у взрослых (NCEP АТР III) 2001 г. Вскоре после выхода в свет этих руководств были опубликованы результаты ряда других исследований, которые поставили вопрос о целесообразности пересмотра целевых значений ХС ЛПНП в сторону их снижения (для пациентов очень высокого риска они

должны составлять 1,8 ммоль/л), а также о способности современных гиполипидемических препаратов (статинов) обеспечивать адекватное снижение уровня ХС ЛПНП и положительно влиять на другие показатели, коррекция которых может потенциально повысить эффективность лечения. Эти аспекты нашли отражение в дополнениях к рекомендациям АТР III, опубликованных в 2004 г. (табл. 2). В таблице 3 приведены категории риска, предложенные Европейски-

Таблица 2

Целевые значения ХС ЛПНП и потенциальные целевые значения апо В и ХС не-ЛПВП (Grundy S. и соавт., 2004)

Категория риска NCEP АТР III	Целевые значения, мг/дл		
	ХС ЛПНП	ХС не-ЛПВП*	Общ. апо В
Высокий риск	<100	<130	<90
10-летний риск ИБС >20%	<70 (возможно)	<100 (возможно)	
Умеренно повышенный риск	<130	<160	<110
10-летний риск ИБС 10–20%	<100 (возможно)		
Средний риск	<130	<160	<110
10-летний риск ИБС <10%			
Низкий риск	<160	<190	<130

* Значения ХС не-ЛПВП, рекомендуемые как вторичные цели лечения у пациентов с уровнем триглицеридов 200–500 мг/дл.

Таблица 3

Категории риска, предложенные Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ (Кухарчук В. В., 2009)

Категория риска	Характеристика
I – высокий риск	Больные с любыми клиническими проявлениями ИБС, периферического атеросклероза и атеросклероза мозговых артерий Лица без клинических проявлений перечисленных выше заболеваний, но имеющие несколько факторов риска (ФР), при оценке которых по таблице SCORE 10-летний риск фатального исхода заболевания 5% и более Больные, страдающие сахарным диабетом I–II типов, особенно в комбинации с микроальбуминурией
II – умеренный риск	Лица, у которых отсутствуют клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но у которых существует риск развития атеросклероза сосудов вследствие: – наличия нескольких ФР (2 и более), даже если при оценке по таблице SCORE 10-летний риск фатального исхода заболевания не ниже 5%, – выраженного повышения одного из ФР
III – низкий риск	Лица без клинических проявлений ССЗ с одним умеренно выраженным ФР Лица с отягощенным семейным анамнезом; начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии до 55 лет, по женской – до 65 лет

ми рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8].

Другими факторами риска, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных целей лечения и привлекают все большее внимание, являются аполипопротеин В (апо В) и ХС не-ЛПВП [15, 22, 23]. Последний показатель включает в себя триглицеридсодержащие липопротеиды, в том числе липопротеиды промежуточной и очень низкой плотности, и представляет собой разность между уровнями ОХС и ХС ЛПВП. Апо В позволяет оценить содержание всех атерогенных частиц. Поскольку оба показателя тесно коррелируют между собой, уровень ХС не-ЛПВП часто используют для оценки содержания апо В, учитывая недоступность определения последнего в клинической практике [15]. Апо В и ХС не-ЛПВП включают в себя все атерогенные частицы и могут рассматриваться в качестве первичной цели липидснижающей терапии (см. табл. 2). Достижение целевого значения апо В является еще более сложной задачей, чем целевого уровня ХС ЛПВП. Например, в исследовании REVERSAL средний уровень апо В оставался выше целевого значения (90 мг/дл), несмотря на снижение среднего уровня ХС ЛПВП до 79 мг/дл [29]. Таким образом, при достижении целевых значений ХС ЛПВП пациентам требуется дополнительная интенсификация липидснижающей терапии для достижения оптимальных значений апо В и ХС не-ЛПВП. Снижение уровней апо В и ХС не-ЛПВП, как и ХС ЛПВП, при лечении статинами является дозозависимым [15].

В некоторых исследованиях статины назначались независимо от исходного уровня ХС ЛПВП крови – по клинической картине, а не по липидному показателю. В исследовании MIRACL использование в течение 4 мес аторвастатина в высокой дозе сопровождалось достоверным уменьшением конечных точек исследования (летальные исходы и случаи нефатального острого инфаркта миокарда, остановки

сердца, требовавшие проведения реанимации, или случаи объективно подтвержденного рецидива симптоматической ишемии миокарда, требовавшие немедленной повторной госпитализации) у больных, госпитализированных в связи с развитием острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Исходный ХС ЛПВП составлял всего 124 мг/дл (3,2 ммоль/л). По мнению авторов [40], раннее назначение аторвастатина больным с острым коронарным синдромом клинически оправданно и должно быть включено в официальные рекомендации по лечению больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и нестабильной стенокардией. Один из результатов известного исследования CARE можно рассматривать как проявление противовоспалительного действия правастатина и его положительное влияние на дальнейшее течение ИБС у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Препарат эффективен именно у больных с признаками воспаления: он устраняет дополнительный риск, обусловленный воспалением.

В последнее время в ряде исследований показано большее, чем основанное на уровне холестерина, прогностическое значение уровня проатерогенного аполипопротеина В100 (апо В), антиатерогенного аполипопротеина А1 (апо А1) и их соотношения (апо В/апо А1) в прогнозировании основных атеросклеротических событий [18]. Было проведено международное исследование (дизайн исследования «случай – контроль») INTERHEART, в котором сравнивалась эффективность индекса апо В/апо А1 и основных холестеринных индексов атерогенности в качестве маркеров риска развития ИМ. По данным этого крупного исследования [28], отношение апо В/апо А1 было значительно эффективнее в оценке риска развития ИМ, чем традиционные индексы, рассчитанные по соотношению уровней липопротеидов, и показатели уровня холестерина. Результаты, полученные в общей популяции,

нашли подтверждение в группах пациентов из разных стран различных регионов мира, различавшихся по полу, возрасту, этнической принадлежности. Кроме того, измерение аполипопротеинов стандартизовано, просто, недорого и может быть сделано по образцам крови, полученным вне зависимости от приема пищи, что является большим достоинством данной методики.

В последнее время заметно выросло понимание важности воспалительного компонента в патогенезе развития изменений в сосудах у больных атеросклерозом. С-реактивный белок (СРБ), цитокины интерлейкин-6, фактор некроза опухолей α (TNF – Tumor Necrosis Factor) и его растворимые рецепторы 1 и 2 типов (sTNF-R1, sTNF-R2) являются маркерами воспаления [9, 33]. J.K. Paüy и соавт. (2004 г.) было проведено ретроспективное исследование на основании данных двух долгосрочных когортных исследований (Nurses' Health Study и Health Professionals Follow-up Study, начатых соответственно в 1976 и 1986 гг.). В группы исследования были отобраны больные, имевшие летальный или нелетальный инфаркт миокарда после проведенного забора крови, а также сформированы контрольные группы из не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, соответствующие исследуемым группам по возрасту больных, числу курящих и времени забора крови. В ходе исследования определялся уровень маркеров воспаления, а также холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и триглицеридов. На основании проведенного анализа сделан вывод, что повышенный уровень биомаркеров воспаления может служить индикатором коронарной болезни сердца и должен учитываться при прогнозировании риска развития данного заболевания. В то время как значимость цитокинов TNF и интерлейкина-6 требует дальнейшего изучения, уровень СРБ уже сейчас может учитываться при диагностике ишемической болезни сердца совместно с другими общепризнанными показателями.

Помимо уровня ЛПНП статины заметно снижают уровень С-реактивного белка [37]. Исследования, проведенные S. E. Nissen и соавт. (2005 г.), выявили выраженную связь между уровнем СРБ и заболеваемостью коронарной болезнью сердца и смертностью от нее. В результате проведенного анализа был сделан вывод о непосредственной роли СРБ в атерогенезе, и, следовательно, уровень СРБ сам по себе может быть указанием на необходимость терапии статинами у больных коронарной болезнью сердца.

Установлено [2], что противовоспалительное действие статинов предшествует по времени гиполипидемическому и, по видимому, не связано с ним. Лечение в течение 5 лет правастатином больных, перенесших инфаркт миокарда, достоверно снижало содержание С-реактивного белка в плазме. Согласно современным представлениям, уровень С-реактивного белка в плазме у лиц с тяжелым коронарным атеросклерозом является более достоверным предиктором трехлетней выживаемости, чем липиды плазмы, а применение статинов сопровождается достоверным улучшением выживаемости, причем это улучшение зависит от содержания СРБ, а не от исходного уровня липидов. При исследовании антиатеросклеротических эффектов статинов неоднократно подчеркивалось отсутствие связи между изменением уровня липидов и маркеров воспаления. Возможность различий в механизмах гиполипидемического и вероятного противовоспалительного действия статинов основывается на следующем. Мевалонат, на обмен которого влияют статины, блокируя редуктазу ГМГ-КоА, является не только субстратом синтеза ХС, но и предшественником нестероидных изопреноидов, обладающих многочисленными функциями в клетке. Именно они, активируя через цепь промежуточных взаимодействий различных протеинов ядерные рецепторы PPAR α (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), могут быть ответственные

ми за противовоспалительные свойства статинов.

Недавние клинические испытания показали [31], что интенсивная терапия статинами (высокими дозами статинов) улучшает состояние и прогноз больных коронарной болезнью сердца и снижает прогрессирование атеросклероза. Многие исследователи считают, что терапия высокими дозами статинов имеет явное преимущество перед терапией умеренными дозами, так как отмечается более значительное снижение уровня атерогенных липидов, особенно липопротеидов низкой плотности. В исследовании Treating to New Targets (TNT) Study (2005 г.) оценивалась эффективность интенсивной липидснижающей терапии (аторвастатин 80 мг/сутки) с целевым уровнем ХС ЛПНП 1,9 ммоль/л по сравнению с умеренно активным режимом (аторвастатин 10 мг/сутки) и целевым уровнем ХС ЛПНП 2,6 ммоль/л. Интенсивная липидснижающая терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сутки у больных со стабильной коронарной болезнью сердца обеспечивала дополнительный клинический эффект по сравнению с терапией аторвастатином в дозе 10 мг/сутки. В частности, прием высокой дозы аторвастатина предотвращает 34 больших сердечно-сосудистых события (смерть от коронарной болезни сердца, инфаркт миокарда, случаи реанимации после остановки сердца, смертельный и несмертельный инсульт) на 1000 пролеченных пациентов за 5 лет [26]. Побочные явления отмечены у 406 больных из группы принимавших высокую дозу аторвастатина (2-я группа) и у 289 больных из группы получавших 10 мг аторвастатина в сутки (1-я группа) ($p < 0,001$). В результате этого 7,2% пациентов с высокой дозой аторвастатина и 5,3% с низкой дозой были вынуждены прекратить его прием ($p < 0,001$). Довольно часто отмечалась миалгия (4,8% против 4,7%; $p = 0,72$), повышение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (1,2% во 2-й группе против 0,2% в 1-й груп-

пе; $p < 0,001$). Не было зафиксировано случаев 10-кратного повышения креатинфосфокиназы. Тем не менее отмечено 5 случаев рабдомиолиза (3 – в 1-й группе и 2 – во 2-й).

Представляют интерес результаты исследования, которое было выполнено на специальной выборке пациентов, включенных в исследование TNT [41]. Материалы данного исследования стали основой для пересмотра целевых значений уровня ХС ЛПНП в третьей редакции Национальной образовательной программы по холестерину (США) в сторону его уменьшения до 70 мг/дл у больных высокого риска. Данные постисследования TNT и исследования PostCABG дополняют друг друга. Результаты исследования PostCABG еще в 1997 г. показали, что жесткий контроль за уровнем липидов дает возможность уменьшить прогресс атеросклероза в аортокоронарных шунтах и нативном коронарном русле (по данным проведенных в послеоперационном периоде ангиографий) [42]. Также в исследовании TNT доказано, что интенсивная терапия статинами предотвращает развитие сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования.

В классическом исследовании AVERT [36] проводилась сравнительная оценка эффективности снижения холестерина с помощью «агрессивной» дозы аторвастатина (80 мг/сутки; $n = 164$) и транслюминальной баллонной ангиопластики у 177 больных. В группе пациентов, которые получали аторвастатин, было достоверно меньше пациентов с увеличением класса стенокардии на фоне лечения, а также ниже необходимость в операции на сосудах сердца. Однако достоверной разницы между двумя группами по «твердым» конечным точкам получено не было.

В другом исследовании – Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) [34], посвященном сравнению эффективности интенсивной липидснижающей терапии аторвастатином

(80 мг/сутки) и традиционной терапии симвастатином (20 мг/сутки) у больных стабильной ИБС, оценивалось достижение первичной конечной точки (время до появления первого большого коронарного события: коронарная смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией). Предусмотренными вторичными конечными точками были: 1) большие сердечно-сосудистые события (любое первичное событие плюс инсульт); 2) любое проявление ИБС (любое первичное событие, коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии); 3) любое сердечно-сосудистое событие (любое из перечисленных событий плюс госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности или атеросклероза периферических артерий). Полученные результаты показали, что у пациентов с перенесенным ИМ интенсивная липидснижающая терапия не привела к достоверной редукции комбинации главных коронарных событий (смерть, ИМ и остановка сердца), однако существенно снизила риск нефатального ИМ и других вторичных комбинированных сердечно-сосудистых точек. По мнению авторов, несмотря на отсутствие снижения риска сердечно-сосудистой смертности, терапия высокими дозами аторвастатина может быть полезной для больных, перенесших ИМ, поскольку не увеличивает количество несердечных смертей и не вызывает серьезных побочных реакций.

Новый препарат, сравнительно недавно появившийся на рынке лекарственных препаратов, — розувастатин — характеризуется не только максимальной гиполипидемической активностью и сопоставимой с другими статинами переносимостью, но и максимальной эффективностью затрат среди оригинальных препаратов данного класса. В 2006 г. в исследовании ASTEROID [16, 30] было показано обратное развитие атеросклеротического процесса на фоне активной липидснижающей терапии крестором (розувастатином). Полученные результаты оценивались при помощи внутрисосу-

дистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). Для оценки использовались следующие параметры: 1) первичные конечные точки — изменение относительного объема бляшки (ООБ) на протяжении всего сегмента коронарной артерии и изменение абсолютного объема бляшки (АОБ) на протяжении наиболее пораженного сегмента (10 мм) коронарной артерии; 2) вторичные конечные точки — изменение нормализованного общего объема бляшки (нормализованного АОБ на протяжении всего сегмента артерии), изменение уровня липидов и безопасность применения крестора в суточной дозе 40 мг. К концу исследования были получены следующие результаты. У 63,3% пациентов отмечался регресс атеросклеротических изменений по уменьшению ООБ в оцениваемом сегменте коронарной артерии на 0,79% (медиана) ($p < 0,001$), и у 78,1% пациентов атеросклеротическое поражение уменьшилось по снижению АОБ в наиболее пораженном сегменте коронарной артерии протяженностью более 10 мм на 9,1% (медиана) ($p < 0,001$). Общий нормализованный объем бляшки в оцениваемом сегменте коронарной артерии уменьшился на 6,8%. Выявлено снижение уровня ХС ЛПНП на 53,2% и повышение уровня ХС ЛПВП на 14,7%. Получен статистически значимый регресс атеросклеротических бляшек во всех подгруппах пациентов независимо от пола и возраста, а также в подгруппах, выделенных в зависимости от исходного уровня липидов. В течение 2 лет отмечена хорошая переносимость крестора в дозе 40 мг в сутки.

В 2008 г. было закончено, а в ноябре того же года опубликованы результаты исследования JUPITER (Обоснование использования статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) [38]. Задачей этого исследования было проверить идею о том, что прием 20 мг розувастатина в сутки по сравнению с плацебо у практически здоровых мужчин и женщин

с уровнем ХС ЛПНП менее 3,4 ммоль/л и повышенной концентрацией СРБ в крови до 2,0 мг/л и более приведет к снижению частоты развития первого тяжелого осложнения ССЗ.

Частота развития тяжелых осложнений ССЗ за счет использования розувастатина по сравнению с плацебо в ходе выполнения исследования JUPITER снижалась с 1,8 до 0,9%. Одновременно в группе приема розувастатина отмечались более высокая частота развития сахарного диабета и более высокий уровень гликозилированного гемоглобина (у 2,4 и 3,0% больных соответственно; $p=0,01$). Кроме того, нет данных о безопасности снижения уровня ХС ЛПНП до 1,4 ммоль/л (медиана уровня ХС ЛПНП в исследуемых группах через 12 мес от начала приема розувастатина или плацебо) на протяжении длительного времени. Этот показатель ниже, чем достигнутый в ходе других клинических исследований. Данные о безопасности длительного приема препарата являются важными, так как липидснижающая терапия в этой группе лиц может продолжаться в течение многих лет. К тому же раннее прекращение исследования JUPITER дает возможность предположить, что положительные результаты применения розувастатина по сравнению с плацебо могли быть в некоторой степени преувеличены [17].

Имеются данные о влиянии терапии розувастатином на снижение в сыворотке уровня сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF [14], что можно рассматривать как возможный механизм стабилизации атеросклеротических бляшек у пациентов с ИБС.

Немалый интерес представляет соотношение эффективность/стоимость статинов в гиполипидемической терапии. В исследовании CURVES было показано, что наиболее эффективным среди них по влиянию на уровень ХС ЛПНП является аторвастатин. Так, понижение уровня ХС ЛПНП на 1% с использованием аторвастатина в дозе 10 мг/сутки обходится в

17,96 \$ США в год. К этой ценовой отметке приближается (20 \$ США в год) только флувастатин в дозе 40 мг/сутки. Стоимость использования других статинов выше [24].

Проведена сравнительная оценка эффективности затрат на статины на основании результатов нескольких метаанализов клинических исследований (2003 г.), а также исследований STELLAR, MERCURY I, HeFT. Розувастатин характеризуется не только максимальной гиполипидемической активностью и сопоставимой с другими статинами переносимостью, но и максимальной эффективностью затрат среди оригинальных препаратов данного класса. Экономически оправданным является и перевод пациентов с других статинов на розувастатин, если не достигнут целевой уровень ХС ЛПНП. Фармакоэкономические преимущества розувастатина проявляются при лечении субпопуляций пациентов, но наиболее выражены у больных групп высокого риска [12].

Таким образом, статины можно условно разделить на две группы: «старые, классические» статины, которые имеют определенные преимущества использования — длительный период наблюдения и убедительные конечные точки, и «новые» (типа розувастатина) — они менее изучены, но, возможно, более эффективны. Важный момент в терапии статинами — адекватная доза назначенного препарата, которая способна стабилизировать атеросклеротические бляшки, тем самым снижая риск их разрыва и развития различных сердечно-сосудистых осложнений. При недостаточной эффективности лечения дислипидемии статинами возможно применение гибридной терапии (комбинация статинов и нелекарственных средств — экстракорпоральной терапии, в частности селективного липафереза), а также комбинированной лекарственной терапии (статины в комбинации с полиненасыщенными жирными кислотами).

В исследованиях, проводившихся еще в 80-х годах прошлого столетия, было по-

казано, что прием рыбьего жира ведет к коррекции гиперлипидемии преимущественно вследствие снижения уровня триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [27, 35]. Снижение ХС ЛПОНП приводит к снижению уровня ЛПНП, так как ЛПОНП – предшественник ЛПНП.

В основе снижения атерогенных факторов (ТГ и ХС ЛПОНП) лежат несколько механизмов. Во-первых, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые в большом количестве содержатся в рыбьем жире, вызывают снижение печеночного синтеза ТГ и апо В [24]. Во-вторых, присутствие ω -3 ПНЖК в липопротеидных частицах увеличивает рецепторное удаление печенью и периферическими тканями из системного кровотока ЛПОНП. Также происходит увеличение экскреции желчных кислот, которые являются продуктами катаболизма ХС, с кишечным содержимым [35].

Вместе со снижением уровня ТГ пищевые добавки на основе рыбьего жира, в составе которых присутствуют длинноцепочечные ω -3 ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты), ведут к небольшому повышению уровня антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности – на 1–3%. В рекомендациях 2003 г. Американская ассоциация сердца указывает, что ежедневная добавка в рацион 2–4 г ω -3 ПНЖК может привести к снижению уровня ТГ на 10–40% [25].

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что сочетание в терапии ω -3 ПНЖК и статинов привело к дополнительному снижению ТГ [11].

В итальянском исследовании GISSI-Prevenzione [21] (многоцентровое исследование, в котором изучалось влияние высокоочищенных ω -3 ПНЖК на выживаемость в постинфарктном периоде на фоне применения современных методов профилактики; проводилось с 1993 по 1995 г.) приведены данные о том, что ежедневный прием 1 г ω -3 ПНЖК снижает риск внезапной сер-

дечной смерти на 45%. Результаты данного исследования показали, что препараты высокоочищенных ω -3 жирных кислот служат важным дополнением к традиционной терапии, направленной на профилактику инфаркта миокарда. Эти лекарственные вещества корректируют дефицит ненасыщенных жирных кислот, просты в применении, хорошо переносятся, показаны всем больным, перенесшим инфаркт миокарда. Одним из таких препаратов является Омакор. После опубликования результатов исследования GISSI-Prevenzione он был зарегистрирован как «вспомогательное средство, применяемое для вторичной профилактики инфаркта миокарда в дополнение к другой стандартной терапии» [32].

Результаты исследования GISSI-Prevenzione подтверждаются данными по выживаемости исследования DART [19]. Рост выживаемости в этом исследовании не сопровождался каким-либо влиянием на риск развития нефатальных осложнений. Сходство исследований подтверждает и тот факт, что конечный рост выживаемости (в исследовании DART) объяснялся снижением смертности из-за положительного эффекта применения ω -3 ПНЖК на ранних этапах лечения инфаркта миокарда. По мнению исследователей, это могло быть связано с их антиаритмогенным действием [20].

Таким образом, применение ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, в частности омакора, для профилактики ишемической болезни сердца – как первичной, так и вторичной – целесообразно. Кроме того, комбинация стандартной гиплипидемической терапии (статины) и ω -3 ПНЖК является перспективной.

Л и т е р а т у р а

1. Аронов, Д. М. Триумфальное шествие статинов / Д. М. Аронов // Трудный пациент. – 2007. – № 4.
2. Арутюнов, Г. П. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему / Г. П. Арутюнов // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 1 (19). – С. 4–10.

3. *Богомат, Л. Ф.* Материалы конференции «Атеросклероз и атеротромбоз: новое в патогенезе, клинике, лечении» / Л. Ф. Богомат. – Харьков, 2001.
4. *Гендлин, Г. Е.* Статины в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Г. Е. Гендлин // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 3 (21). – С. 170.
5. *Грацианский, Н. А.* Статины: достижения и новые перспективы / Н. А. Грацианский, Л. М. Доброджгинидзе // Рус. мед. журнал. – 2001. – Т. 9, № 18.
6. *Джанашия, П. Х.* Дислиппротеидемии: клиника, диагностика, лечение / П. Х. Джанашия, В. А. Назаренко, С. А. Николенко. – М.: РГМУ, 2000.
7. *Кобалава, Ж. Д.* Оправдано ли достижение более низких целевых значений ХС ЛНП у больных высокого риска? / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Е. В. Головчиц // Клинич. фармакол. и тер. – 2005. – Т. 14, № 3.
8. *Кухарчук, В. В.* Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / В. В. Кухарчук // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 3.
9. *Кухарчук, В. В.* Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией / В. В. Кухарчук и др. // Кардиологич. вестник. – 2007. – Т. II (XIV), № 2. – С. 48–55.
10. *Майрон, Д. Дж.* Современные перспективы применения статинов / Д. Дж. Майрон, С. Фазио, М. Ф. Линтон // Междунар. мед. журнал. – 2000. – № 6.
11. *Перова, Н. В.* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении ишемической болезни сердца / Н. В. Перова. – М., 2006.
12. *Рудакова, А. В.* Розувастатин: фармакоэкономические аспекты применения / А. В. Рудакова // Клинич. фармакол. и тер. – 2004. – Т. 13, № 4.
13. *Рудык, Ю. С.* Статины: 15 лет клинического опыта / Ю. С. Рудык. – Киев, 2002.
14. *Сергиенко, И. В.* Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца / И. В. Сергиенко, В. В. Кухарчук и др. // Кардиология. – 2007. – № 8.
15. *Ballantyne, C.* Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels / C. Ballantyne et al. // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88. – P. 265–269.
16. *Ballantyne, C. M.* Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography. A study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden / C. M. Ballantyne, J. S. Raichlen, S. J. Nicholls et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2458–2466.
17. *Bassler, D.* Early stopping of randomized trials for overt efficacy is problematic / D. Bassler, V. M. Montori, M. Briel et al. // J. Clin. Epidemiol. – 2008. – Vol. 61. – P. 241–246.
18. *Brunzell, J. D.* Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation / J. D. Brunzell, M. Davidson, C. D. Furberg et al. // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 811–822.
19. *Burr, M. L.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART) / M. L. Burr, A. M. Fehily, J. F. Gilbert et al. // Lancet. – 1989. – Vol. 2. – P. 757–761.
20. *Burr, M. L.* Reflections on the Diet and Reinfarction Trial (DART) / M. L. Burr // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3. – P. D75–78 (Suppl. D).
21. *GISSI-Prevenzione Investigators.* Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 447–455.
22. *Grundy, S.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines / S. Grundy, J. Cleeman, C. Merz et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 227–239.
23. *Grundy, S.* Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy / S. Grundy // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2526–2529.
24. *Hilleman, D. E.* Pharmacoeconomic assesment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: an analysis based on the CURVES study / D. E. Hilleman, S. M. Heineman, P. A. Foral // Pharmacotherapy. – 2000. – Vol. 20, № 7. – P. 819–822.
25. *Kris-Etherton, P. M.* Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease / P. M. Kris-Etherton, W. S. Harris, L. J. Appel // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. e20–e30.
26. *LaRosa, J. C.* Intensive lipid lowering with Atorvastatin in patients with stable coronary disease / J. C. LaRosa et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352.
27. *Leaf, A.* Cardiovascular effects of n-3 fatty acids / A. Leaf, P. C. Weber // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 9. – P. 549–557.
28. *McQueen, M. J.* Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study / M. J. McQueen, S. Hawken, X. Wang et al. // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 224–233.
29. *Nissen, S.* Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: randomized controlled trial / S. Nissen, E. Tuzcu, P. Schoenhagen et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1071–1080.
30. *Nissen, S.* Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial / S. Nissen et al. // JAMA. – 2006. – Vol. 295.

31. *Nissen, S. E.* Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease / S. E. Nissen et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 29–38.
32. Omacor SmPC, Solvay Pharmaceuticals GmbH. Available in the online Electronic Medicines Compendium (<http://emc.vhn.net>).
33. *Paiy, J. K.* et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women / J. K. Paiy et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2599–2610.
34. *Pedersen, T. R.* High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial / T. R. Pedersen, O. Faergeman, J. J. P. Kastelein et al. // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 2437–2445.
35. *Phillipson, B. E.* Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia / B. E. Phillipson, D. W. Rothrock, W. E. Connor et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312. – P. 1210–1216.
36. *Pitt, B.* Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators / B. Pitt, D. Waters, W. V. Brown et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 70–76.
37. *Ridker, P. M.* C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy / P. M. Ridker et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 20–28.
38. *Ridker, P. M.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker, E. Danielson, F. A. H. Fonseca et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2195–2207.
39. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.
40. *Schwartz, G. G.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled study / G. G. Schwartz, A. G. Olsson, M. D. Ezekowitz et al. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 1711–1718.
41. *Shah, S. J.* Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery / S. J. Shah, D. D. Waters, P. Barter et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1938–1943.
42. The Post Coronary Artery Bypass Graft Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 153–162.
43. *Tsimikas, S.* Oxidized phospholipids, Lp(α) lipoprotein, and coronary artery disease / S. Tsimikas, E. S. Brilakis, E. R. Miller et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 46–57.

Поступила 19.10.2009