АТОРВАСТАТИН У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Олейников В. Э., Хромова А. А., Гусаковская Л. И., Сергацкая Н. В., Романовская Е. М.

В обзоре представлены данные клинических исследований, в которых продемонстрирована возможность эффективной терапии статинами острой и хронической форм ишемической болезни сердца. Анализируется применение максимальных доз аторвастатина, его раннее назначение, в первые 24-96 ч после острого сердечно-сосудистого события и при подготовке к реваскуляризации с целью снижения риска развития осложнений, смертности и улучшения прогноза. Рассматривается положительное действие аторвастатина, обусловленное не только гиполипидемическими свойствами, но и рядом плеiotропных эффектов. Приведен анализ данных о частоте и тяжести побочных реакций у пациентов, получающих статины.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 98–103
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-98-103>

Ключевые слова: ИБС, аторвастатин, статины, плеiotропные эффекты, побочные реакции.

ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, медицинский институт, Пенза, Россия.

Олейников В. Э. * — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии, Хромова А. А. — ассистент кафедры терапии, Гусаковская Л. И. — доцент кафедры терапии, Сергацкая Н. В. — ст. преподаватель кафедры терапии, Романовская Е. М. — ассистент кафедры терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v.oleynikof@gmail.com

ACC/ANA — Американский кардиологический колледж/Американская ассоциация сердца, FDA — Американская ассоциация по контролю за оборотом лекарственных препаратов, NICE — Британский национальный институт совершенствования клинического мастерства, NLA — национальная ассоциация по изучению липидов США, А — аторвастатин, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемической болезни сердца, МИ — мозговой инсульт, НОА — национальное общество атеросклероза, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РКО — Российское кардиологическое общество, РосОКР — российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, Ст — статины, ФЭ — функция эндотелия, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

Рукопись получена 13.07.2015
 Рецензия получена 16.07.2015
 Принята к публикации 23.07.2015

ATORVASTATIN IN ACUTE AND CHRONIC KINDS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Oleynikov V. E., Khromova A. A., Gusakovskaya L. I., Sergatskaya N. V., Romanovskaya E. M.

The review focuses on clinical trials data demonstrating a possibility of effective statin therapy of acute and chronic ischemic heart disease courses. The analysis of maximal dosages of atorvastatin application provided, its early prescription in first 24-96 hours after acute cardiovascular event and in preparing for revascularization with the aim to minimize the risk of adverse effects, death and to improve prognosis. The positive effect of atorvastatin is taken into consideration, mediated by not only its hypolipidemic effect, but a range of pleiotropic effects. The analysis is provided of the data on prevalence and severity of side effects in patients receiving statins.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 98–103
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-98-103>

Key words: CHD, atorvastatin, statins, pleiotropic effect, side effects.

FSBEI HPE Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia.

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения во многих развитых и развивающихся странах мира. Главным патогенетическим звеном кардиоваскулярной патологии является атеросклеротическое поражение артериальной стенки, приводящее к развитию таких тяжелых осложнений как инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ) было выявлено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с острой и хронической формами ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне терапии статинами (Ст) [1].

Аторвастатин (А) — синтетический Ст третьего поколения, одним из первых продемонстрировавший

возможность быстрого и эффективного лечения самого серьезного и опасного проявления атеросклероза — острого коронарного синдрома (ОКС) [2]. Не менее доказанным является использование препарата для вторичной профилактики у лиц с ИБС. Так, согласно результатам исследования GREACE на фоне применения А было выявлено уменьшение общей летальности на 43% со снижением смертности от кардиоваскулярной патологии на 47% [3].

Гиполипидемический эффект А обусловлен угнетением синтеза эндогенного холестерина в гепатоцитах на стадии образования мевалоновой кислоты путем конкурентного ингибирования активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) [4]. Снижение внутриклеточного холестерина вызывает опосредованное увеличение

экспрессии гена ЛПНП-рецепторов [5]. При этом происходит увеличение количества последних на мембране клеток печени с последующим захватом холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) из сосудистого русла и его катаболизмом [6].

За последние десятилетия эффективность терапии Ст подтверждена большим количеством РКИ, результаты которых легли в основу современных рекомендаций по диагностике и лечению ИБС [7]. Ведущие американские и европейские ученые определили целевой уровень ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л у пациентов очень высокого риска [8]. В 2010г в Москве состоялся Совет Экспертов РКО, НОА, РосОКР, на котором российские специалисты пришли к заключению о необходимости применения максимальных доз А (80 мг/сут) у больных высокого и очень высокого риска [9]. Отдельное внимание было уделено раннему назначению гиполипидемической терапии, в первые 24-96 ч после острого сердечно-сосудистого события (ССС) и при подготовке к реваскуляризации с целью снижения риска развития осложнений, смертности и улучшения прогноза [10]. Убедительные данные, подтверждающие важность данного принципа терапии, были получены в исследовании ARMYDA-ACS, в котором перед проведением коронарной ангиографии пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (n=199) получали нагрузочную дозу А. Согласно результатам испытания, зарегистрировано снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) даже на фоне кратковременной терапии Ст [11].

В исследовании ALLIANCE принимали участие пациенты, перенесшие ИМ, или подвергшиеся реваскуляризации (n=2442). В группе больных, находившихся на лечении А в средней дозе 40,5 мг, наблюдалось уменьшение случаев повторного нефатального ИМ на 47%, в сравнении с группой, не получавшей гиполипидемической терапии [12]. Применение указанной дозировки отражено в британских рекомендациях по контролю за липидным профилем (NICE 2014), где А в дозе 40 мг относится к высокоинтенсивной терапии, т.к. позволяет снизить уровень ЛПНП более чем на 40% [13]. Таким образом, хотя наибольшая доказательная база существует в отношении А в дозе 80 мг/сут., назначение 40 мг/сут. также можно считать исключительно эффективным.

По данным Глобального регистра GRACE с участием 20000 пациентов с ОКС у больных, принимавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, не только во время госпитализации, но и после выписки, сердечно-сосудистый риск (ССР) был значительно ниже по сравнению с контрольной группой (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,56-0,77). Раннее использование данных препаратов во время госпитализации в отношении риска развития ССО также имело положительный результат (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,78-0,97) [14].

Важные сведения были получены в исследовании MIRACL с участием 3086 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Для оценки снижения риска смерти и других ССС больных включали в группы 16-недельной терапии высокими дозами А (80 мг/сут.) или плацебо в первые 24-96 ч после ОКС. Первичные конечные точки — такие, как общая смертность, фатальный и нефатальный ИМ, остановка сердца и рецидивирующая ишемия, требующая госпитализации, были отмечены у 228 человек (14,8%) на фоне ранней агрессивной гиполипидемической терапии по сравнению с 269 пациентами (17,4%) группы плацебо. При этом в группе активного лечения было выявлено снижение суммарного риска осложнений (относительный риск по отношению к группе плацебо — 0,84, p=0,048) [15].

Цель исследования IDEAL заключалась в сравнении распространенности коронарных событий, смерти, госпитализации, фатального, нефатального ИМ и риска коронарной реваскуляризации на фоне гиполипидемической терапии в группах сравнения А (80 мг/сут.) и симвастатина (20 мг/сут.) у 8888 пациентов с ОКС. В группе, получавшей А, отмечено снижение риска развития смерти от ССС на 11%, нефатального острого ИМ — на 17% (p=0,02) и коронарной реваскуляризации на 23% в сравнении с группой симвастатина (p=0,02) [16].

Неоспоримым аргументом в пользу назначения ранней агрессивной гиполипидемической терапии стали результаты PROVE-IT-TIMI. Интенсивное длительное лечение А больных, госпитализированных по поводу ОКС, в том числе 1438 пациентов со STEMI, не только способствовало более выраженному снижению уровня атерогенной фракции липопротеидов, но и дополнительно обеспечило уменьшение риска первичных конечных точек (смерть, ИМ, МИ, нестабильная стенокардия, реваскуляризация). Так, частота первичной конечной точки в течение 24 месяцев в группе больных, получавших А 80 мг/сут., была на 16% ниже, чем в группе лиц, принимавших правастатин в дозе 40 мг (p=0,005). Различия регистрировали уже через 15 суток от начала испытания с достижением уровня достоверности к 4 месяцам лечения (8,2% против 10,2%; p=0,03) [17].

Основываясь на результатах приведенных выше исследований, Американская ассоциация кардиологов выпустила рекомендации, в которых указано, что терапия высокими дозами Ст должна назначаться всем без исключения пациентам с ОКС как без подъема сегмента ST, так и при STEMI. Назначение А в дозе 80 мг/сут. позволяет снизить уровень ЛПНП более чем на 50% от исходных значений [18].

Отдельного внимания заслуживает определение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови у больных с ИБС. Так как известно, что высокая концентрация антиатеро-

генной фракции липидов существенно снижает риск развития атеросклероза и ССЗ, важным представляется вопрос влияния А на уровень ХС ЛПВП. По результатам исследования MIRACL увеличение показателя на 1,0 мг/дл приводило к уменьшению ССР на 1,4% [15]. Согласно РКИ GREACE прирост уровня антиатерогенной фракции липидов на 7% и снижение ХС ЛПНП на 46%, ТГ — 31% сопровождалось уменьшением риска развития первичных конечных точек в среднем на 50% ($p=0,0001$), а общей смертности — на 43% ($p=0,0021$) [4]. По данным исследования ACTFAST с участием 2117 больных ИБС при исходном уровне ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л, отмечалось его достоверное увеличение на 7% при использовании А в дозе 10 мг/сут., на 7,2% — на фоне приема 20 мг препарата, 8,7% — 40 мг/сут. и 8,1% — 80 мг/сут. В то же время у лиц с нормальными или повышенными значениями антиатерогенной фракции липидов такого эффекта не наблюдалось [19].

Опубликованные к настоящему времени результаты исследований подтверждают, что положительное действие А обусловлено не только гиполипидемическими свойствами, но и рядом характерных для Ст плеiotропных эффектов [20]. Среди дополнительных биологических свойств, имеющих большое значение с точки зрения патогенеза развития и прогрессирования ОКС, необходимо отметить улучшение функции эндотелия (ФЭ), антиоксидантное, противовоспалительное и антитромботическое действие, стабилизацию атеросклеротических бляшек, влияние на ремоделирование миокарда [21].

В ряде РКИ продемонстрировано улучшение ФЭ спустя 16 недель терапии Ст [15]. Данный эффект связан с увеличением выработки эндотелием оксида азота на клеточном уровне посредством усиления экспрессии NO-синтазы под действием активирующей протеинкиназы Akt, с одной стороны, и путем подавления внутриклеточных сигнальных белков Rho, с другой [22, 23]. Последние участвуют в изменении проницаемости сосудистой стенки, усилении адгезии и миграции моноцитов через эндотелий [24].

Кроме того, улучшение ФЭ на фоне терапии Ст связано с антиоксидантной активностью — ослаблением продукции свободных радикалов в гладкомышечных клетках, что приводит к снижению образования окисленных ЛПНП [21]. Этот факт подтверждается результатами исследования RECIFE, в котором наряду с уменьшением уровня общего холестерина на 23% и ХС ЛПНП на 33% выявлено увеличение потоковазисимой вазодилатации на 42% [25]. Проведенный многофакторный анализ у 687 пациентов с доказанной ИБС подтвердил, что терапия Ст выступает в роли независимого предиктора низкого уровня окисленных ЛПНП [26]. Кроме того, по данным исследования MIRACLE у больных с ОКС антиоксидантная активность связана с прекращением образо-

вания пенистых клеток, ускоренным выведением окисленных фосфолипидов из сосудистого эндотелия на фоне приема А [15].

Благоприятное действие Ст также связано с мощным противовоспалительным эффектом. Блокада растворимого протеина sCD40L ассоциируется со снижением высокой частоты рецидивов кардиоваскулярных осложнений [15]. Следует отметить ослабление экспрессии интерлейкинов, активацию лейкоцитов, снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) [23]. Важно подчеркнуть, что в исследовании CARE пациенты с повышенным уровнем сывороточного амилоида А и СРБ имели более высокий риск ССС [2]. Согласно результатам MIRACLE, на фоне высокодозовой терапии А снижение уровня СРБ на 34% и сывороточного амилоида А на 13% ассоциировано со значительным сокращением повторных ишемических событий [15].

Данные PROVE IT-TIMI продемонстрировали, что достижение целевых значений высокочувствительного СРБ <1-2 мг/л и ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л у больных с ОКС ассоциировалось со снижением риска ССО независимо от применяемого Ст [17]. Однако, уровень СРБ к 30-му дню в большей степени снизился при лечении А (1,6 мг/л против 2,3 мг/л на фоне терапии правастатином ($p<0,001$)) [15]. Сходные результаты получены в исследовании REVERSAL, в котором снижение уровня СРБ и ХС ЛПНП коррелировало с замедлением прогрессирования коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). На фоне фармакотерапии А в дозе 80 мг/сут. было выявлено прекращение роста атеросклеротической бляшки (-0,4%, $p=0,98$) наряду с выраженным снижением уровня СРБ, в то же время на фоне приема правастатина 40 мг/сут. объем атеромы увеличился на 2,7% [27].

Мощный противовоспалительный эффект Ст связан также с ингибированием образования мевалоната и, таким образом, изопреноидов, обладающих провоспалительными свойствами, что сопровождается блокадой критических белков воспалительного каскада, в частности, PAK, Rho и Rab [15, 23].

Антитромботическое действие Ст заключается в активации фибринолиза, подавлении прокоагуляционной активности крови. Результаты нескольких исследований дают основание предполагать, что ингибирование активации Rho-киназных белков представляет собой один из ключевых механизмов, посредством которого Ст оказывают антикоагулянтное действие. Согласно данным Pignatelli P, et al., уже в течение 3-дневного периода терапии А в дозе 10 мг/сут. отмечалось значительное снижение факторов свертывающей системы крови, в частности, CD40-лиганд-медиаторов. Кроме того, Ст ингибируют образование изопростана и тромбоксана А₂, способствуют избыточному образованию NO, что

объясняет дополнительный антитромбоцитарный эффект [28].

Ряд исследований продемонстрировал стабилизацию атеросклеротических бляшек Ст путем уменьшения экспрессии матриксных металлопротеиназ, независимо от снижения уровня общего холестерина ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы [1,17]. Длительное применение препаратов этой группы у больных ИБС до развития ОКС в значительной степени снижало частоту разрыва атеросклеротической бляшки, по данным ВСУЗИ, в отличие от лиц без предшествующей терапии [29]. Кроме того, по данным внутрисосудистой оптической когерентной томографии на фоне 9-месячного лечения Ст после перенесенного ИМ выявлена стабилизация атеросклеротических бляшек за счет увеличения толщины волокнистого слоя покрышки атеромы [30]. В исследовании ESTABLISH терапия А (20 мг/сут.) длительностью 6 месяцев у больных ОКС сопровождалась достоверным уменьшением объема атеросклеротической бляшки по данным ВСУЗИ (на 13,1%). Причем изменение размера атеромы коррелировало со снижением ХС ЛПНП даже при исходно низком уровне данного показателя [31].

Показано, что Ст оказывают прямой кардиопротективный эффект, связанный с активацией реперфузионного киназного пути [32]. Дополнительно, в результате восстановления миокардиального кровотока на фоне терапии А, уменьшается область поврежденных кардиомиоцитов на 50%. Этот эффект обусловлен активацией сигнального пути PI3K-Akt-eNOS трансдукции. Согласно данным Zhang L, et al., кардиопротективное действие А связано с ингибированием экспрессии рецептора-1 лектиноподобных окисленных ЛПНП (LOX-1). Усиление последнего играет важную роль в развитии оксидативного стресса, вызывающего апоптоз кардиомиоцитов при ОКС. Дополнительно показано, что активация H_2O_2 -ингибированного фосфорилирования Akt может играть важную роль в защитной функции А [33].

Чрезвычайно интересными представляются результаты экспериментального исследования, проведенного с участками миокарда предсердий человека. Фрагменты тканей подвергали воздействию цикла гипоксии-реоксигенации (30 минут гипоксии и 60 минут реоксигенации) одновременно с введением А в трех возрастающих концентрациях, а также фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и циклоспорина А. Было показано, что А значительно улучшал восстановление силы сокращений кардиомиоцитов после периода гипоксии-реоксигенации, при этом описанный эффект препарата носил четкий дозозависимый характер. Кроме того, отмечалось снижение выброса тропонина ИС в конце периода реоксигенации. Авторы работы предполагают, что А-индуцированная кардиопротекция была опосредована, по крайней мере, частично, активацией ФНО- α

в начале реоксигенации. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования для всестороннего изучения полученных данных [34].

Таким образом, наряду с гиполипидемическим действием, плейотропные эффекты А играют важную роль в снижении ССО, особенно у больных ОКС. Пациенты с острой формой ИБС имеют более высокую частоту повторных коронарных событий по сравнению с больными со стабильным течением болезни. Причем частота рецидивов особенно велика в первые 30 дней после ССС [2]. Важно подчеркнуть, что почти 20% мужчин и 26% женщин умирают в течение первого года после развития острого ИМ [1].

Поскольку А при ОКС рекомендуется применять в максимальных дозах в течение года, а в целом речь идет о пожизненном лечении, особого внимания заслуживает частота возникновения побочных эффектов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Из-за особенностей организационно-правовой модели отечественного здравоохранения, многочисленные указания на значение терапии Ст у больных высокого и очень высокого риска носят рекомендательный, а не директивный характер [10]. Так как в реальной клинической практике многие врачи избегают выполнения рекомендаций, ссылаясь на высокую частоту и тяжесть побочных реакций, мы сочли необходимым подробно осветить этот вопрос.

Со стороны мышечной системы встречаются такие осложнения, как миалгии, миопатии, миозиты, причем первые отмечают наиболее часто — 1-5% [35]. По данным ретроспективного анализа 49 РКИ (n=14236) миалгии фиксировались в 1,4% случаев в группе со среднетерапевтическими дозами Ст, в 1,5% — в группе высоких доз Ст и 0,7% случаев — в группе плацебо [36]. Патогенез побочных эффектов со стороны мышечной ткани до конца не изучен, но существует ряд гипотез. В частности, снижение уровня убихинона (кофермента Q10) вызывает торможение окислительного фосфорилирования, необходимого для работы скелетных мышц и миокарда. Кроме того, нарушение миорелаксации связывают с повреждением хлорных мембранных каналов в миоцитах, отвечающих за гиперполяризацию мембраны [25].

В крупных исследованиях изучалась безопасность использования разных доз А, в том числе, максимальных. Анализ 44 клинических испытаний, включавших 16495 больных, показал, что отмена препарата наблюдалась у 3% из 9416, принимавших А, в то время как в группе плацебо — в 1% случаев у 1789 больных [37].

Постмаркетинговый анализ профиля безопасности Ст показал, что частота неблагоприятных явлений на фоне лечения А в средне-терапевтических дозах была значительно ниже, чем у пациентов, получавших розувастатин, как в отношении общих нежелательных реакций, так и по отдельным группам и системам (поражение печени, миопатии и др.) [38].

Побочные эффекты со стороны печени могут проявляться увеличением трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) [39]. В ранее упомянутом ретроспективном анализе (n=14236) была продемонстрирована безопасность применения А. При лечении препаратом в среднетерапевтических дозах частота повышения АЛТ и АСТ составила 0,1%, в максимальных — 0,6%, в то время как в группе плацебо — 0,2% случаев [39]. В упомянутом ранее исследовании GREACE на фоне приема А наблюдалось улучшение функции печени при неалкогольном гепатозе [4].

Согласно мнению экспертов-гепатологов, хронические заболевания печени не являются противопоказанием к использованию Ст [40]. Последние данные показали, что применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с прогрессирующим хроническим гепатитом С ассоциировалось с уменьшением риска развития фиброза [41]. Кроме того, лечение дислипидемии у больных с жировым гепатозом может улучшить функциональные печеночные тесты. У данной когорты больных ССР, в случае отказа от Ст, превышает возможные негативные последствия от приема препаратов [42]. Необходимо отметить, что американская ассоциация по контролю за оборотом лекарственных препаратов (FDA) не рекомендует проводить регулярный контроль уровня печеночных трансаминаз. Клиническая значимость подобного мониторинга для прогнозирования или профилактики редких случаев серьезного повреждения печени, связанного с использованием Ст, не доказана в крупных исследованиях [43]. Таким образом, в связи со значительным снижением ССР, обусловленного приемом ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, нет оснований для отказа от назначения этих лекарственных средств у пациентов с менее чем трехкратным повышением печеночных трансаминаз.

В последнее время активно обсуждается риск развития сахарного диабета 2 типа (СД) на фоне терапии Ст. Впервые этот вопрос возник после исследования JUPITER с розувастатином, в котором было отмечено повышение числа новых случаев заболевания [44], что побудило к проведению ряда мета-анализов с целью уточнения частоты манифестации СД. По результатам 13 РКИ со Ст, у 91140 пациентов без СД за 4 года наблюдений заболевание развилось у 2226 человек на фоне приема Ст и у 2052 больных в группе плацебо (ОШ 1,09; 95%, ДИ 1,02-1,17). При этом абсолютный риск составил 1 случай на 1000 пациентов. Мета-анализ 5 клинических испытаний с участием 32752 человек показал, что частота развития СД была выше у лиц, получавших высокие дозы Ст в сравнении с группой средне-терапевтических доз (ОШ 1,12; 95%, ДИ 1,04-1,22). Важно подчеркнуть, что на фоне агрессивной гиполипидемической

терапии на каждый предотвращенный случай ССО у 155 человек СД развивался в 1 случае из 498 [45].

Согласно результатам исследования Henriksbo B, et al., развитие инсулинорезистентности и, как следствие, СД 2 типа на фоне терапии Ст, связано с активацией инфламмосом NLRP3 в макрофагах и жировой ткани в присутствии эндотоксина LPS. Причем описанные механизмы значительно чаще наблюдаются у лиц с уже имеющимся ожирением и предрасположенностью к нарушениям углеводного обмена [46]. В связи с этим интересно отметить, что, по данным Yan Y, et al., омега-3 жирные кислоты являются сильными супрессорами инфламмосом NLRP3 при ожирении и инсулинорезистентности у мышей [47]. Возможно, сочетанное использование омега-3 жирных кислот и Ст позволит предотвратить нежелательное влияние последних на углеводный обмен.

В 2012г, по результатам ряда исследований, FDA опубликовала предупреждение, в котором говорилось о негативном влиянии Ст на когнитивную функцию. При этом отмечалась обратимость описываемых изменений после прекращения приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [48]. Однако, дальнейшее изучение проблемы в РКИ не выявило достоверных нарушений памяти и мышления у пациентов на фоне терапии Ст, в том числе А 80 мг/сут. В связи с этим, в рекомендациях Национальной ассоциации по изучению липидов (NLA) 2014г указано, что "...даже в случае исключения других возможных причин когнитивных нарушений, прежде чем отменить Ст, следует тщательно оценить возможные риски и пользу от приема препаратов" [49].

Таким образом, в последние годы тактика оказания помощи больным, страдающим ИБС, в том числе ОКС, претерпела существенные изменения. Однако, несмотря на успехи эндоваскулярных вмешательств и консервативного лечения, пациенты высокого и очень высокого риска все еще имеют критически опасные шансы развития повторных коронарных событий в краткосрочной перспективе. В связи с этим, исключительное значение придается регулярному применению Ст, позволяющих существенно снизить вероятность развития ССС. Для достижения популяционных результатов необходимо как можно более раннее и широкое применение А в дозе 40-80 мг при ОКС с достижением целевых значений ЛПНП. Положительный эффект обусловлен не только гиполипидемическим действием, но и хорошо изученными плейотропными механизмами — такими, как улучшение ФЭ, влияние на гемостаз и факторы воспаления, антиоксидантный эффект. Следует подчеркнуть, что нечасто возникающие на фоне терапии побочные явления быстро обратимы при отмене или снижении дозы препарата. Аторвастатин как препарат с большой доказательной базой, должен активно использоваться в клинической практике, в том числе у больных ОКС [1, 3, 50].

Литература

1. Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 2-220.
2. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 9. John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
3. Aronov DM, Bubnova MG. Pleiotropic effects of statins at the present stage of its research (focus on atorvastatin). *CardioSomatika* 2012; 3: 3-5. Russian (Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). *КардиоСоматика* 2012; 3: 3-5).
4. Athyros V, Moses E, Parageorgiou A, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the greek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study. *AJKD* 2004; 43: 589-99.
5. Pajl K, Kennedi L, Shostak N. Diagnosis and treatment in rheumatology. Problematic approach. *GEOTAR-Media* 2011; 368s. Russian (Пайл К., Кеннеди Л., Шостак Н. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. *ГЭОТАР-Медиа* 2011; 368с.).
6. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: 69-171.
7. Kearney P, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a metaanalysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
9. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (20): 1-113.
10. Conclusion Expert Society of Cardiology of the Russian Federation, Russian National Society of Atherosclerosis, Russian Society cardiosomatic rehabilitation and secondary prevention to optimize statin therapy in clinical practice. *Rational Pharmacoher Card* 2011; 7(1): 107-109. Russian (Заключение экспертов ВНОК, HOA, РОСОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике). *РФК* 2011; 7(1): 107-9.
11. 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 Cardiology* 2007; 49(12): 1272-8.
12. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease Treated Aggressively in Lipid-Lowering Disease Management Clinics The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiology* 2004; 44(9): 1772-9.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2014; 349-56.
14. Spencer F, Allegrone J, Goldberg R, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: The Grace Study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 857-66.
15. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
16. 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 Cardiology* 2010; 106: 354-9.
17. Giraldez RR, Giugliano RP, Mohanavelu S, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol is an important predictor of the benefit of intensive lipid-lowering therapy: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) analysis. *J Am Coll Cardiology* 2008; 52: 914-20.
18. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiology* 2013; 61(4): 78-140.
19. Martineau P, Gaw A, de Teresa E, et al. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: the achieve cholesterol targets fast with atorvastatin stratified titration (ACTFAST) study. *Atherosclerosis* 2007; 191(1): 135-46.
20. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiology* 2008; 103(5): 398-406.
21. Ryan P, George A, Sanjay K. Statins in Acute Coronary Syndromes: Do the Guideline Recommendations Match the Evidence? *J Am Coll of Cardiology* 2009; 54(15): 1425-33.
22. Papageorgiou N, Tousoulis D, Antoniadis C, et al. The impact of statin administration in acute coronary syndromes. *Hellenic J Cardiology* 2010; 51: 250-61.
23. Greenwood J, Steinman L, Zamvil S. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nature Publishing Group* 2006; 6: 358-70.
24. Muller WA. The regulation of transendothelial migration: new knowledge and new questions. *Cardiovasc Res* 2015; 107: 310-20.
25. Dupuis J, Tardif J, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-33.
26. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13):1635-701.
27. Schoenhagen P, Tuzcu ME, Apperson-Hansen C, et al. Determinants of Arterial Wall Remodeling During Lipid-Lowering Therapy. Serial Intravascular Ultrasound Observations From the Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) Trial. *Circulation* 2006; 113: 2826-34.
28. Pignatelli P, Sanguigni V, Lenti L, et al. Oxidative stress-mediated platelet CD40 ligand upregulation in patients with hypercholesterolemia: effect of atorvastatin. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6):1170-8.
29. Otsuka F, Hibi K, Kusama I, et al. Impact of statin pretreatment on the incidence of plaque rupture in ST-elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2010; 213: 505-11.
30. Ughi GJ, Adriaenssens T, Sinnaeve P, et al. Automated tissue characterization of in vivo atherosclerotic plaques by intravascular optical coherence tomography images. *Biomed Opt Exp*. 2013; 4(7): 1014-30.
31. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110: 1061-8.
32. Hausenloy D, Yellon D. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 217-34.
33. Zhang L, Cheng L, Wang Q, et al. Atorvastatin protects cardiomyocytes from oxidative stress by inhibiting LOX-1 expression and cardiomyocyte apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2015; 47(3): 174-82.
34. Lemoine S, Zhu L, Legallois D, et al. Atorvastatin-induced cardioprotection of human myocardium is mediated by the inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening via tumor necrosis factor- α and Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathway. *Anesthesiology* 2013; 118(6): 1373-84.
35. Cohen J, Brinton E, Jacobson T, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidology* 2012; 6: 208-15.
36. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 2): 325-30.
37. 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 Cardiology* 2006; 97 (1): 61-7.
38. Hoffman K, Kraus C, Beatrice A, et al. A Survey of the FDA's AERS Database Regarding Muscle and Tendon Adverse Events Linked to the Statin Drug Class. *PLOS ONE* 2012; 7: 1-6.
39. Bays H, Cohen D, Chalasani N, et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidology* 2014; 8: 47-57.
40. Gillett C, Norrell A. Considerations for Safe Use of Statins: Liver Enzyme Abnormalities and Muscle Toxicity. *Am Fam Physician*. 2011; 83(6): 711-6.
41. Simon T, King L, Zheng H, et al. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2015; 62(1):18-23.
42. Calderon R, Cubeddu L, Goldberg R, et al. Statins in the Treatment of Dyslipidemia in the Presence of Elevated Liver Aminotransferase Levels: A Therapeutic Dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(4): 349-56.
43. Zipes DP, Zvaifler NJ, Glasscock RJ, et al. Rosuvastatin: An Independent Analysis of Risks and Benefits. *Medscape Gen Med*. 2006; 8(2): 73-93.
44. Sattar N, Preiss D, Murray H, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
45. Preiss D, Seshasai S, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (24): 2556-64.
46. Henriksbo B, Lau T, Cavallari J, et al. Fluvastatin causes NLRP3 inflammasome-mediated adipose insulin resistance. *Diabetes* 2014; 63: 3742-7.
47. Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity* 2013; 38: 1154-63.
48. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. US FDA website. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>. (15 August, 2013).
49. Jacobson T. The NLA Task Force on Statin Safety — 2014. *J. Clinical Lipidology* 2014; 8: 1-4.
50. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.