Мониторинг эффективности и безопасности высоких доз atorvastatina при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Людмила Ивановна Салямова, Светлана Сергеевна Фадеева,
Алена Владимировна Голубева, Юлия Анатольевна Томашевская,
Валентин Эливич Олейников*

Пензенский государственный университет. Россия, 440026, Пенза, ул. Красная, 40

Цель. Изучить эффективность достижения целевого уровня параметров липидного профиля и безопасности терапии atorvastатином в различных дозах у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ).

Материал и методы. В одноцентровое открытое проспективное контролируемое исследование включено 90 больных ИМпСТ в возрасте от 32 до 65 лет. В первые 24-96 ч от начала заболевания включенные в исследование лица были рандомизированы в две группы: в первую вошли 43 пациента, принимавшие высокодозовую статинотерапию – 80 мг/сут atorvastatina (группа 1), во вторую (группа 2) – 47 больных, получавшие atorvastatin 20 мг/сут. Обследование больных ИМпСТ включало оценку показателей липидного спектра, печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы (КФК), С-реактивного белка (СРБ), мозгового натрийуретического пептида (BNP), креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), глюкозы крови.

Результаты. Через 24 нед в группе 1 выявлено снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 52,4% ($p < 0,001$). Достижение целевого уровня показателя наблюдалось у 46% больных, и снижение ХС ЛПНП $> 50\%$ от исходных значений – еще в 26% случаев. В группе 2 ХС ЛПНП снизился на 33% ($p < 0,001$); достижение целевого уровня ХС ЛПНП выявлено у 17%, а снижение более чем наполовину – у 15% больных. Через 24 нед в группах сравнения выявлено статистически значимое снижение активности печеночных трансаминаз по сравнению с исходными значениями. В группе 1 уровень СРБ снизился в 9,1 раз ($p < 0,001$), а в группе 2 – в 7,8 раз ($p < 0,001$). Также отмечено снижение уровня BNP в группе 1 на 60% ($p = 0,005$), а в группе 2 – на 33,8% ($p < 0,001$). Уровни КФК, креатинина и СКФ в группах сравнения не изменились. Через 24 нед в группах выявлено сопоставимое снижение концентрации глюкозы в венозной крови натощак.

Заключение. Выявленный гиполипидемический и плеiotропные эффекты подтверждают необходимость применения atorvastatina в дозе 80 мг. Отсутствие динамики уровня печеночных трансаминаз, КФК, серьезных нежелательных эффектов свидетельствует в пользу безопасности использования высокодозовой статинотерапии у больных ИМпСТ с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; высокодозовая статинотерапия; липидный профиль; плеiotропные эффекты; С-реактивный белок; мозговой натрийуретический пептид.

Для цитирования: Салямова Л.И., Фадеева С.С., Голубева А.В., Томашевская Ю.А., Олейников В.Э. Мониторинг эффективности и безопасности высоких доз atorvastatina при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):190-196. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-190-196

Monitoring of the Efficacy and Safety of High-Dose Atorvastatin in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Lyudmila I. Salyamova, Svetlana S. Fadeeva, Alyona V. Golubeva, Yuliya A. Tomashevskaya, Valentin E. Oleynikov*
Penza State University. Krasnaya ul. 40, Penza, 440026 Russia

Aim. To study the effectiveness of achievement of lipid profile target levels and safety of therapy with atorvastatin in different doses in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The open prospective controlled single-center study included 90 patients with STEMI aged 32 to 65 years. In the first 24-96 hours from the disease onset the patients were randomized into two groups: the first group included 43 patients who received high-dose statin therapy – atorvastatin 80 mg/day (Group 1), the second group (Group 2) – 47 patients receiving atorvastatin 20 mg/day. Examination of patients with STEMI included the assessment of plasma lipid profile, blood levels of hepatic transaminases, creatine phosphokinase (CPK), C-reactive protein (CRP), brain natriuretic peptide (BNP), creatinine, glucose and glomerular filtration rate calculation.

Results. A decrease in the level of low density cholesterol (LDC) by 52.4% ($p < 0.001$) was found after 24 weeks in Group 1. Achieving the target LDC level was found in 46% of patients and a decrease of LDC $> 50\%$ from the baseline – in another 26%. LDC decreased by 33% in Group 2 ($p < 0.001$). Achieving the target LDC level was found in 17% and a decrease of LDC $> 50\%$ – in 15% of patients. After 24 weeks, a statistically significant decrease in hepatic transaminase activity was found in the both groups in comparison with the baseline level. The level of CRP decreased 9.1 times ($p < 0.001$) in Group 1, and 7.8 times ($p < 0.001$) – in Group 2. Reduction in the level of BNP was also found in Group 1 by 60% ($p = 0.005$), and in Group 2 – by 33.8% ($p < 0.001$). The levels of CPK, creatinine and GFR in the both groups did not change. A comparable decrease in fasting glycemia was found after 24 weeks in the both groups.

Conclusion. The revealed lipid-lowering and pleiotropic effects confirm the necessity of using atorvastatin 80 mg. The absence of changes in the level of transaminases, CPK, serious adverse effects indicates the safety of the use of high-dose statin therapy in STEMI patients for the secondary prevention of cardiovascular events.

Keywords: myocardial infarction with ST-segment elevation; high-dose statinotherapy; lipid profile; pleiotropic effects; C-reactive protein; brain natriuretic peptide.

For citation: Salyamova L.I., Fadeeva S.S., Golubeva A.V., Tomashevskaya Y.A., Oleynikov V.E. Monitoring of the Efficacy and Safety of High-Dose Atorvastatin in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):190-196. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-190-196

Received / Поступила: 07.02.2018
Accepted / Принята в печать: 12.03.2018

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
v.oleynikov@gmail.com

Дислипидемия является одним из ключевых факторов развития и прогрессирования атеросклероза артерий различного калибра, занимая важное место в структуре факторов риска кардиоваскулярной патологии. Особую группу представляют лица очень высокого риска, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС). Данное заболевание остается ведущей причиной смерти в мире, особенно, в странах со средним и высоким уровнем дохода. Так, в 2015 г. из 56,4 млн всех случаев гибели людей на кардиоваскулярную патологию пришлось 15 млн, в том числе на ИБС – 8,76 млн летальных исходов [1].

К важным принципам как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий относится медикаментозная коррекция нарушений обмена холестерина. На сегодняшний день основной группой гиполипидемических средств, применяемых в кардиологии, являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, или статины [2]. По данным крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) применение препаратов этой группы способствует улучшению прогноза у лиц с острой и хронической формами ИБС [3-5].

Согласно Рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [2], «...у пациентов группы очень высокого риска целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) составляет $\leq 1,8$ ммоль/л, и/или, в случае невозможности его достижения, рекомендуется снизить уровень ХС ЛПНП на 50% от исходного значения». В рекомендациях VI пересмотра (2017) были введены новые оптимальные значения ХС ЛПНП ($\leq 1,5$ ммоль/л) [6]. Однако на фоне терапии статинами целевые значения ХС ЛПНП часто не достигаются. Причинами неэффективности применения липидкорректирующего лечения могут быть низкая приверженность пациентов и назначение препаратов в неадекватных дозах [7]. Так, по данным кросс-секционного (одномоментного) исследования DYSIS-RUSSIA среди 1396 включенных в исследование пациентов высокого сердечно-сосудистого риска целевой уровень ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л был диагностирован только у 12,2%. При этом в целом по группе показатель составил 2,7 ммоль/л [8].

Цель настоящего исследования состояла в изучении эффективности достижения целевого уровня параметров липидного профиля и безопасности терапии аторвастатином в различных дозах у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ).

Материал и методы

В одноцентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование включено 90 больных ИМнСТ в возрасте от 32

до 65 лет, госпитализированных в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко».

Протокол клинического исследования «Оценка влияния агрессивной терапии аторвастатином на деформационные характеристики миокарда, сосудистую ригидность, показатели суточного мониторирования ЭКГ и качество жизни у больных ИМнСТ (КОНТРАСТ)» был одобрен локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета. Все пациенты подписывали информированное согласие. Идентификационный номер клинического испытания – NCT02590653 (clinicaltrials.gov).

Критерии включения в исследование: наличие подтвержденного ИМнСТ по данным электрокардиографии, диагностически значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов (тропонина I, МВ-фракции креатинфосфокиназы – КФК-МВ); наличие по результатам коронароангиографии гемодинамически значимого стеноза только одной коронарной артерии (инфаркт-связанная артерия) при окклюзии других артерий $< 50\%$, а ствола левой венечной артерии – $< 30\%$.

Критериями исключения являлись возраст больных старше 65 лет; повторный или рецидивирующий инфаркты миокарда; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; фракция выброса $< 40\%$; величина комплекса QRS > 100 мс; сахарный диабет (СД) 1 типа; СД 2 типа, требующий медикаментозной коррекции инсулином; активные заболевания печени, или повышение активности «печеночных» ферментов неясного генеза; индивидуальная непереносимость статинов.

В первые 24-96 ч от начала заболевания включенные в исследование лица были рандомизированы в две группы методом генерации случайных чисел. В группу 1 вошли 43 больных ИМнСТ, принимавших высокодозовую статинотерапию – аторвастатин 80 мг/сут. Группу 2 составили 47 пациентов, получавших аторвастатин 20 мг/сут.

Исследование биохимических показателей крови проводили с помощью прибора OLYMPUS AU400 (Olympus Corporation, Япония). Липидный профиль оценивали на 7-9 сут от начала заболевания, а также на 12-й и на 24-й нед наблюдения по уровню общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Безопасность аторвастатина в дозе 20-80 мг определяли по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), КФК исходно и через 12, 24 нед; в группе ВД – дополнительно во время промежуточной контрольной точки – 6 нед после ИМнСТ. Кроме того, анализировали уровень С-реактивного белка (СРБ), мозговой натрийуретический пептид (BNP), креатинин крови и скорость

клубочковой фильтрации (СКФ) на 7-9 сут и 24-й нед. Уровень гликемии определяли при поступлении и через 24 нед терапии. В случае исходно повышенного значения показателя проводили его повторный анализ на 10-12 сут.

При обработке результатов исследования использовали лицензионную версию программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении, для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. При асимметричном распределении значения представлены в виде Me (Q25%; Q75%), а для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты

В группе 1 через 24 нед один больной выбыл из исследования в связи с переездом в другой город; три пациента были переведены в группу сравнения по причине развития крапивницы ($n=1$), выраженной тахикардии и гипертермии ($n=1$), патологического повышения печеночных трансаминаз ($n=1$). В группе 2 два человека выбыли из исследования в связи с низкой приверженностью; один больной умер на 16-е сут вследствие разрыва левого желудочка, острой сердечной недостаточности.

Таким образом, через 24 нед в группе 1 исследование продолжали 39 пациентов (средний возраст $52,3 \pm 8,4$ лет). В группе 2 через 24 нед исследование продолжали 47 больных (средний возраст $51,2 \pm 9,4$ лет). Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, росту, индексу массы тела, уровню офис-

ного артериального давления, анамнезу и факторам риска ИБС.

На 7-9 сут пациенты обеих групп не отличались по параметрам липидного профиля (табл. 1). Через 24 нед в группе 2 выявлена значительная положительная динамика: ОХС снизился на 45,9%, ХС ЛПНП – на 52,4% [исходно ХС ЛПНП $> 1,8$ ммоль/л имели 37 (95%) человек]. При повторном исследовании достижение целевого уровня ХС ЛПНП наблюдалось у 18 больных (46%), и снижение ХС ЛПНП более 50% от исходных значений – еще у 10 человек (26%). В тоже время в группе 2 динамика уровней ОХС и ХС ЛПНП была менее выраженной: снижение на 26,8%, и 33%, соответственно. При этом на момент включения у всех пациентов ХС ЛПНП превышал пороговые значения. Через 24 нед в группе 2 выявлено достижение целевого уровня показателя у 8 человек (17%), а у 7 больных (15%) ХС ЛПНП снизился более чем на половину.

Анализ динамики ХС ЛПВП проведен согласно актуальным рекомендациям [2], и в зависимости от исходного уровня данного показателя. У лиц с исходно сниженным уровнем ХС ЛПВП изменений не наблюдалось: в группе 1 у 12 человек – $0,88$ ($0,79; 0,94$), через 24 нед – $0,90 \pm 0,22$ ммоль/л ($p=0,76$); в группе 2 у 15 больных, соответственно, $0,96 \pm 0,07$ и $1,03 \pm 0,32$ ммоль/л ($p=0,44$). В подгруппах с повышенным уровнем ХС ЛПВП его нормализация как в группе 1 (с $1,34 \pm 0,16$ до $1,09 \pm 0,28$ ммоль/л у 27 пациентов; $p<0,01$), так и в группе 2 (с $1,30$ ($1,16; 1,69$) до $1,20$ ($0,98; 1,33$) ммоль/л у 32 больных; $p<0,01$).

Table 1. Changes in laboratory indicators during the time of observation in the study groups

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей за время наблюдения в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n=39)		Группа 2 (n=47)	
	Исходно	Через 24 нед	Исходно	Через 24 нед
ОХС, ммоль/л	$6,1 \pm 1,3$	$3,3 \pm 0,6^{***}$	5,6 (5,1; 6,4)	$4,1 \pm 1,0^{***+++}$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,2 \pm 1,3$	$2,0 \pm 0,4^{***}$	3,9 (3,3; 4,5)	$2,6 \pm 0,7^{***+++}$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,19 \pm 0,25$	$1,03 \pm 0,27^{***}$	1,12 (1,0; 1,38)	$1,06$ (0,89; 1,29)**
ТГ, ммоль/л	1,3 (0,7; 2,0)	1,2 (1,0; 1,4)	1,3 (0,8; 1,6)	1,2 (0,9; 1,8)
СРБ, мг/л	12,7 (4,8; 22,6)	1,4 (0,8; 2,2)***	9,4 (4,0; 14,3)	1,2 (0,7; 3,0)***
Креатинин, ммоль/л	$89,9 \pm 14,7$	$87,9$ (79,9; 98,4)	$89,7 \pm 19,6$	$89,6 \pm 11,4$
СКФ, мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	$86,3 \pm 19,5$	$83,9 \pm 15,0$	83,5 (67; 102)	$84,0 \pm 13,1$
BNP, пг/мл	82,3 (22,9; 120,4)	33 (21,6; 69,5)**	79,7 (47,2; 164,4)	52,8 (16; 82,6)***
Глюкоза, ммоль/л	6,8 (6,0; 7,8)	$5,8 \pm 0,8^{***}$	6,3 (5,5; 7,5)	5,7 (5,3; 6,4)*

Данные представлены в виде $M \pm SD$ при параметрическом распределении, в виде Me (Q25%; Q75%) – при непараметрическом
 * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ по сравнению с исходным значением; +++ $p<0,001$ по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
 СРБ – С-реактивный белок, ОХС – общий холестерин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, BNP – мозговой натрийуретический пептид

Figure 1. Changes in liver transaminases and creatine kinase during the observation period in the study groups
Рисунок 1. Динамика активности печеночных трансаминаз и КФК за время наблюдения в исследуемых группах

Уровень ТГ в обеих группах существенно не изменился. При детальном анализе выявлено, что уровень показателя $>1,7$ ммоль/л наблюдался у 13 больных группы 1 [3,1 (2,1; 4,2) ммоль/л] и у 10 человек группы 2 [2,3 (1,9; 2,7) ммоль/л]. Через 24 нед в группе 1 повышенные уровни ТГ выявлены у 7 больных, в среднем составив $2,5 \pm 0,7$ ммоль/л. В группе 2 при повторном исследовании уровень ТГ $>1,7$ ммоль/л зафиксирован у 11 пациентов [в среднем – $2,5$ (2,2; 3,4) ммоль/л].

Применение аторвастатина в различных дозах продемонстрировало высокую безопасность у больных ИМнСТ. На фоне 24-недельной терапии в группах сравнения выявлено статистически значимое снижение печеночных трансаминаз по сравнению с исходными значениями. Уровень КФК в целом по группам существенно не изменился (рис. 1), случаев отмены препарата по причине повышения КФК не было.

Больные ИМнСТ исходно не различались по уровню СРБ. При анализе показателя в динамике выявлен его статистически значимый регресс в группе 1 – в 9,1 раз ($p<0,001$), в группе 2 – в 7,8 раз ($p<0,001$; табл. 1).

Исходно больные обеих групп имели сопоставимые значения BNP. Через 24 нед терапии в группе 1 отмечено снижение показателя на 60% ($p=0,005$), в группе 2 – на 33,8% ($p<0,001$).

Уровни креатинина и СКФ в группах сравнения на 7-9 сут от начала ИМнСТ не различались между собой, и не претерпели статистически значимых изменений

на фоне терапии различными дозами аторвастатина.

Через 24 нед наблюдения выявлено сопоставимое снижение глюкозы крови натощак в сравниваемых группах. При детальном анализе значения глюкозы крови натощак $>6,1$ ммоль/л при поступлении в группу 1 имели 29 человек (74,4%) при среднем уровне $7,3$ (6,6; 8,1) ммоль/л. При повторном определении глюкозы у этих пациентов на 10-12-й день госпитализации показатель составил $6,0 \pm 1,2$ ммоль/л, не претерпевая изменений к 24-й нед лечения (табл. 1). При этом повышенные уровни гликемии отмечались у 14 человек (35,9%; $6,7 \pm 0,6$ ммоль/л). Необходимо отметить, что только у одного из них исходно не было лабораторных признаков нарушенного углеводного обмена. Схожие результаты получены в группе 2: при поступлении 26 пациентов (55%) имели повышенный уровень глюкозы крови – $7,5$ (6,9; 8,3) ммоль/л. В дальнейшем на 10-12 сут значения глюкозы в группе составили $5,8$ (5,2; 6,4) ммоль/л, сохраняясь на данном уровне и через 24 нед наблюдения. При этом 17 пациентов (36,2%) группы 2 имели повышенный уровень глюкозы крови при повторном обследовании – $7,1$ (6,4; 8,0) ммоль/л, из них 5 человек исходно имели нормальные значения показателя.

Обсуждение

На сегодняшний день статины являются самыми эффективными гиполипидемическими средствами, активно используемыми для первичной и вторич-

ной профилактики сердечно-сосудистых событий. Помимо основного действия – ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы, эта группа препаратов обладает целым рядом положительных биологических свойств. Аторвастатин – синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы третьего поколения с липофильными свойствами был изучен в большом количестве РКИ, и к настоящему моменту является одним из основных средств лечения больных с сердечно-сосудистой патологией. Эффективность его применения при лечении пациентов с острым коронарным синдромом продемонстрирована в таких исследованиях, как MIRACLE, PROVE-IT-TIMI, ARMYDA-ACS, глобальный регистр GRACE [9].

Улучшение прогноза пациентов, принимающих статины, обусловлено, в первую очередь, влиянием препаратов на липидный обмен. Результаты проведенного мета-анализа 26 РКИ с участием 170000 больных продемонстрировали, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается сокращением риска общей смертности на 10%, преимущественно, за счет уменьшения смерти от ИБС и других кардиальных причин [10]. В настоящем исследовании наблюдался дозозависимый эффект влияния аторвастатина на ОХС и ХС ЛПНП. Как отмечалось, в группе высоких доз показатели снизились на 45,9% и 58,3%, соответственно; в группе низких доз – на 26,8% и 39,4%, соответственно. Причем, статистически значимые отличия между группами зарегистрированы уже через 12 нед фармакотерапии, и сохранялись на 24-й нед лечения. Важно отметить, что использование максимальных доз аторвастатина способствовало более эффективному контролю атерогенной фракции липидов. Схожие результаты по влиянию аторвастатина 80 мг на ХС ЛПНП получены в исследовании STELLAR, в котором этот показатель снизился на 51% [11].

Известно, что действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на ТГ определяется их исходным уровнем. В нашем исследовании средние значения показателя в группах сравнения не претерпевали изменений. Вероятно, отсутствие выраженной динамики ТГ обусловлено небольшой распространенностью гипертриглицеридемии у включенных в исследование лиц: 13 больных группы высоких доз (33%) и 10 – группы низких доз (21%).

Вопрос влияния аторвастатина на уровень ХС ЛПВП остается дискуссионным. Ряд авторов указывают на благоприятное действие препарата на этот показатель. Так, по данным Sadeghi R. и соавт. у больных с ишемическим цереброваскулярным событием лечение аторвастатином в дозе 20 и 40 мг на протяжении 3-х мес сопровождалось сопоставимым приростом антиатерогенных липопротеидов на 11% и 11,4% [12]. В другом исследовании на фоне высокодозовой

статинотерапии у больных ИБС не было выявлено статистически значимых изменений параметра [13]. В настоящей работе наблюдалось снижение ХС ЛПВП: при применении 80 мг аторвастатина на 13%, и 20 мг – на 5,4%.

Безопасность применения статинов в максимальных дозах остается исключительно важным вопросом, так как нередко является причиной недостаточной приверженности пациентов и терапевтической инертности, особенно, врачей амбулаторного звена [7, 8]. В настоящем исследовании аторвастатин в дозе 20 и 80 мг хорошо переносился пациентами. Мы не регистрировали серьезных нежелательных явлений в обеих группах, в том числе – случаев развития миокардита. Тем не менее, побочные эффекты, потребовавшие коррекции дозы препарата, отмечались у трех пациентов группы высоких доз (7%). При этом уровень печеночных трансаминаз, превышающий пороговые значения в три и более раза, был выявлен только у одного больного (2,5%). Полученные результаты согласуются с данными исследования MIRACLE, в котором частота этого побочного эффекта на фоне терапии аторвастатином в максимальной дозе наблюдалась также в 2,5% случаев [14].

Важным плейотропным эффектом аторвастатина является его противовоспалительное действие, обусловленное влиянием таких цитокинов, как тканевый фактор некроза α , интерферон γ , иммуномодулятор Т-лимфоцитов, а также уменьшение СРБ [15]. Прямой противовоспалительный эффект аторвастатина продемонстрирован в многоцентровом исследовании CAP study. У больных ИБС с небольшими признаками воспаления (концентрация в СРБ 1,5-15,0 мг/л) и нормальными показателями липидного профиля на фоне терапии аторвастатином 80 мг произошло снижение показателя на 36,4% через 5 нед наблюдения и через 26 нед – на 57,1% ($p < 0,001$). В то время как в контрольной группе (10 мг) динамика параметра составила, соответственно, 25% и 24,3% ($p < 0,01$) [16]. В настоящем исследовании значения СРБ исходно были повышены: в группе высоких доз в 74,4%, низких – в 71,4% случаев, в связи с резорбционно-некротическим синдромом при ИМпСТ. Выраженное снижение СРБ в группах сравнения через 24 нед наблюдения, разумеется, связано не только с противовоспалительным действием аторвастатина, но и с завершением репаративных процессов в миокарде.

Повышенный уровень BNP ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с острым коронарным синдромом, в том числе – с краткосрочным риском летального исхода больных с ИМпСТ [17]. В настоящей работе наблюдалось снижение BNP на фоне длительной терапии аторвастатином, более выраженное в группе высоких доз. Полученные резуль-

таты согласуются с данными Liu H.L. и соавт., полученными в 24-недельном исследовании 102 пациентов с ИМпСТ, которых разделили на три группы. В группу А вошли 32 человека, получавших аторвастатин 80 мг перед ЧКВ с последующим назначением 40 мг в течение 4 нед, затем 20 мг на протяжении 20 нед группу В составили 32 пациента, которым начинали фармакотерапию только после ЧКВ препаратом в тех же дозах. В группу С были включены 38 пациентов, принимавших аторвастатин 20 мг на протяжении всего периода наблюдения без назначения нагрузочной дозы перед ЧКВ. Согласно результатам исследования через 24 нед в группе А были зарегистрированы наименьшие значения BNP [18].

В последнее время идет активное обсуждение риска развития СД 2 типа на фоне терапии статинами. По результатам мета-анализа Navarese и соавт. с участием 17 РКИ и более 113000 пациентов частота возникновения новых случаев диабета преобладала по сравнению с плацебо, и не различалась при применении различных доз статинов [19]. В мета-анализе 9 РКИ продолжительностью 3,6 лет у 9696 больных СД 2 типа на фоне статинотерапии выявлен незначительный, но достоверный прирост уровня гликированного гемоглобина – на 0,12% (95% доверительный интервал 0,04-0,200) [20]. С другой стороны, острый ИМ может инициировать развитие инсулинорезистентности, в дальнейшем нередко приводящей к СД 2 типа [21]. Важно подчеркнуть, что на момент включения больных в наше исследование 66% имели признаки

нарушенного углеводного обмена. Терапия аторвастатином не сопровождалась выраженными изменениями глюкозы крови как в группе высокодозовой, так и в группе низкодозовой статинотерапии.

Закключение

По результатам настоящего исследования выраженный гиполипидемический, противовоспалительный, и другие плеiotропные эффекты подтверждают необходимость применения аторвастатина в дозе 40-80 мг. Отсутствие динамики уровня печеночных трансаминаз, КФК, серьезных нежелательных эффектов свидетельствует в пользу безопасности использования высокодозовой статинотерапии у больных ИМпСТ с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой помощи проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ «Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования» (18.1369.2017/4.6).

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Pfizer, but it did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

1. WHO; World Heart Federation; World Stroke Organization. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Zheneva: WHO; 2013.
2. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (V revision). Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2012;4:5-52. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии. 2012;4:5-52].
3. Rojer V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2012;125(1):e2-e220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
4. Koren M.J., Hunninghake D.B. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. J Am Coll Cardiol. 2004;44(9):1772-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.053.
5. Aronov D. M., Bubnova M. G. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part I. CardioSomatika. 2012;3:55-64. (In Russ.) [Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Плеiotропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть I. CardioSomatika. 2012;3:55-64].
6. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (VI revision). Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;3:5-22. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;3:5-22].
7. Boytsov S. A., Susekov, A. V., Aronov D. M., et al. Topical issues of statin therapy in clinical practice. The meeting of the Council of experts. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2011;1:67-9. (In Russ.) [Бойцов С.А., Сусеков А.В., Аронов Д.М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Совещание совета экспертов. Атеросклероз и Дислипидемии. 2011;1:67-9].
8. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P. et al. (on behalf of the researchers DYSIS). Persistent violations of lipid spectrum in patients with dyslipidemia receiving statins in clinical practice in the Russian Federation (the Russian part of the study DYSIS). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и соавт. (от имени исследователей DYSIS). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;11(4):70-8].
9. Ruda M. Ya., O. V. Averkoy, et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. Cardiology Bulletin. 2014;4:3-60. (In Russ.) [Руда М.Я., Аверков О.В. и соавт. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиологический Вестник. 2014;4:3-60].
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
11. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C. et al. Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. Clin Ther. 2004;26(9):1388-99. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.006.
12. Sadeghi R., Asadpour-Pirafar M., Asadollahi M., et al. The effects of different doses of atorvastatin on serum lipid profile, glycemic control, and liver enzymes in patients with ischemic cerebrovascular accident. ARYA Atheroscler. 2014;10(6):298-304.
13. Oleynikov V. E., Matrosova I. B., Melnikova E. A. The dynamics of indices of vascular stiffness and lipid metabolism in patients with ischemic heart disease on the background of treatment with high

- doses of atorvastatin. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2013;3(12):17-24. (In Russ.) [Олейников В.Э., Матросова И.Б., Мельникова Е.А. Динамика показателей сосудистой ригидности и липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца на фоне лечения высокими дозами аторвастатина. Атеросклероз и Дислипидемия. 2013;3(12):17-24].
14. Drapkina O. M., Ashihmin Ya. I. Acute coronary syndrome. When to prescribe statins? Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2011;3:40-4. (In Russ.) [Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Острый коронарный синдром. Когда назначить статины? Атеросклероз и Дислипидемия. 2011;3:40-4].
15. Aronov D. M. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study: focus on atorvastatin. Part III. Mechanisms of pleiotropy of statins. CardioSomatika. 2013; 2: 20-6. (In Russ.) [Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения: фокус на аторвастатин. Часть III. Механизмы плейотропии статинов. CardioСоматика. 2013;2:20-6].
16. 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;30(12):2298-313. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.12.023.
17. Kumar A., Cannon C.P. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. Mayo Clin Proc. 2009;84(10):917-38.
18. Liu H.L., Yang Y., Yang S.L. Administration of a loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention prevents inflammation and reduces myocardial injury in STEMI patients: a randomized clinical study. Clin Ther. 2013;35(3):261-72. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.01.009.
19. Navarese E.P., Buffon A., Andreotti F., et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2013;111(8):1123-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
20. Erqou S., Lee C.C., Adler A.I. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2014;57(12):2444-52. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x.
21. Barbarash O. L., Gruzdeva O. V., Akbasheva O. E. et al. Clinical and biochemical predictors of the manifestation of diabetes mellitus after myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2014;3(107):87-94. (In Russ.) [Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и соавт. Клинико-биохимические предикторы манифестации сахарного диабета после перенесенного инфаркта миокарда. Российский Кардиологический Журнал. 2014;3(107):87-94].

About the Authors:

Lyudmila I. Salyamova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Penza State University
Svetlana S. Fadeeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Penza State University
Alyona V. Golubeva – MD, Postgraduate Student, Chair of Therapy, Penza State University
Yuliya A. Tomashevskaya – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Penza State University
Valentin E. Oleynikov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Penza State University

Сведения об авторах:

Салямова Людмила Ивановна – к.м.н., доцент, кафедра терапии, Пензенский государственный университет
Фадеева Светлана Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра терапии, Пензенский государственный университет
Голубева Алена Владимировна – аспирант, кафедра терапии, Пензенский государственный университет
Томашевская Юлия Анатольевна – к.м.н., доцент, кафедра терапии, Пензенский государственный университет
Олейников Валентин Элиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Пензенский государственный университет