

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Потенциальные возможности аторвастатина в программах первичной и вторичной превенции кардиоваскулярных заболеваний

В настоящем обзоре рассматриваются результаты исследований, посвященных эффективности и безопасности аторвастатина в программах первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных событий. Обсуждаются механизмы реализации и клиническое значение липидных и плейотропных эффектов аторвастатина. Представлены основные доказательства, касающиеся вопроса о характере влияния аторвастатина в отношении выживаемости и смертности в различных популяциях пациентов при проведении стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: аторвастатин, первичная и вторичная профилактика, кардиоваскулярные события, отдаленный прогноз, безопасность.

Кардиоваскулярные заболевания сохраняют свое значение в качестве наиболее важных причин наступления смертельного исхода, снижения качества жизни и инвалидизации в общей популяции (Prugger C. et al., 2008; Коваленко В.М., Корнацкий В.М., 2012). В связи с этим стратегии лечения, направленные на предотвращение преждевременной смерти, имеют высокую социальную значимость (Smith S.C. Jr. et al., 2006; Qaseem A. et al., 2012). Так, программы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий рассматриваются как приоритетные направления большинством медицинских ассоциаций с высоким уровнем репутации (De Backer G. et al., 2003; British Cardiac Society et al., 2005; Tonkin A. et al., 2005; Cooper A. et al., 2008a; Genest J. et al., 2009; Reiner Z. et al., 2011; Perk J. et al., 2012), а их усилия часто поддерживаются государством и реализуются в виде национальных программ (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; Tonkin A. et al., 2005; Genest J. et al., 2009; Богатирьова Р.В., Коваленко В.М., 2012). Среди лекарственных средств, обладающих доказанным влиянием в отношении снижения риска наступления неблагоприятного клинического исхода, повышения выживаемости и качества жизни пациентов с документированными кардиоваскулярными заболеваниями, а также высоким риском возникновения последних, статины заслужено занимают одно из важнейших мест (Pearson T.A., 2004; McKenney J.M. et al., 2004). Благодаря завершившимся рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ) определена роль статинов во вторичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний и уточнен терапевтический потенциал этих лекарственных средств при проведении программ первичной превенции последних (Richards M.K. et al.,

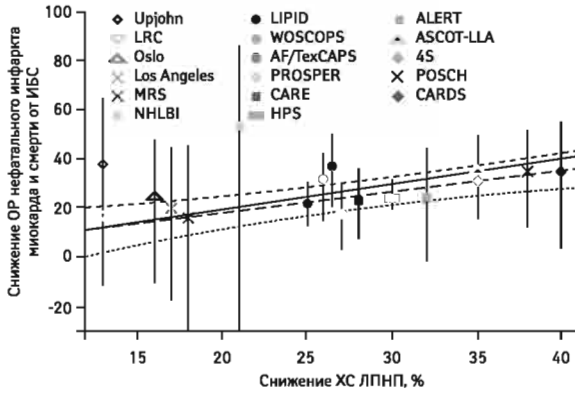
2004; Heidrich J. et al., 2005; Deanfield J.E. et al., 2010). Получение доказательств благоприятного влияния статинов на общую смертность у лиц с документированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа как эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) придали назначению этого класса веществ серьезный клинический смысл (Hobbs F.D., Erhardt L., 2002; Hippisley-Cox J., Coupland C., 2006; Cooper A. et al., 2008b; Taylor F. et al., 2011). По данным регистров EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) I, II и III, порочия пациентов, сохраняющих приверженность длительному приему гиполипидемических препаратов, среди которых преимущество принадлежит статинам, возросла на протяжении последних двух десятилетий с 35,0% (1995–1996 гг.) до 87,0% (2006–2007 гг.) (Prugger C. et al., 2012). В США >36 млн больных принимают статины ежедневно (Chiuve S.E. et al., 2006). Притом количество нуждающихся в постоянном приеме этих лекарственных средств неуклонно возрастает на ≈12% в год, и этот тренд не проявляет тенденции к сдерживанию (Shalev V. et al., 2009). Расширяющийся диапазон благоприятных липидных и нелипидных (так называемых плейотропных) эффектов статинов на фоне достаточно высокого уровня безопасности при длительном приеме создает возможность для применения этих лекарственных средств у все большего контингента пациентов высокого риска (Chap K.K. et al., 2003; Vaigent C. et al., 2005; Cauley J.A. et al., 2006; Eindhoven J.A. et al., 2012; Morris P.V., Wright R.F., 2013). Многие эксперты полагают, что широкое применение статинов могло бы быть оправданным в популяционном аспекте, поскольку их влияние на «твердые» клинические конечные точки возрастает пропорционально продолжи-

тельности приема и величины исходного риска, что, вероятно, благоприятно отразилось бы на показателях здоровья населения в целом и, в частности, способствовало снижению не только кардиоваскулярной, но и общей смертности (Taylor F. et al., 2011; Torol E.J., 2012). Настоящий обзор посвящен обсуждению эффективности и безопасности аторвастатина в программах первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных событий и общей смертности.

Современные подходы к назначению гиполипидемических лекарственных средств: индивидуализированная или стандартизированная стратегия лечения?

Современная гиполипидемическая стратегия лечения пациентов высокого и очень высокого риска исходит из доказательства существования прямой ассоциации между содержанием в плазме крови холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и риском наступления кардиоваскулярных событий (Torol E.J., 2012). Результаты завершившихся к настоящему времени РКИ и ряда метаанализов свидетельствуют о том, что редукция уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л способствует снижению вероятности возникновения кардиоваскулярных событий (нефатальной инфаркт миокарда и кардиоваскулярная смерть) на 23%, а больших кардиоваскулярных событий, инсульта и потребности в коронарной реваскуляризации в течение ближайших 5 лет — на 21% (Hayward R.A. et al., 2006; Cromwell W.C. et al., 2007; Kearney P.M. et al., 2008) (рис. 1). Основываясь на этих данных, благоприятные эффекты различных лекарственных средств, при-

Рис. 1



Снижение относительного риска (ОР) наступления сердечно-сосудистых клинических исходов у пациентов высокого риска в результате лечения статинами (модифицировано по: Hayward R.A. et al., 2006)

меняемых в лечении больных с дислипидемией, рассматриваются в основном как атрибут их гипохлипидемического потенциала (Rosenson R.S. et al., 2010; Otvos J.D. et al., 2011), хотя также нельзя исключить вклад их плейотропных качеств в реализацию общего терапевтического эффекта (Davidson M.H. et al., 2011). При этом большое значение имеет достижение и удержание целевого уровня ХС ЛПНП (Reiner Z. et al., 2011).

В соответствии с Клиническим соглашением Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) и Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society — EAS) по лечению дислипидемий (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias), целевые уровни ХС ЛПНП для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска установлены как <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л соответственно (Reiner Z. et al., 2011). При этом все пациенты с верифицированными семейными гиперхолестеринемиями рассматриваются как лица с высоким сердечно-сосудистым риском и являются кандидатами для агрессивной гипохлипидемической тактики (Reiner Z. et al., 2011). Более того, интенсивность медикаментозного вмешательства напрямую зависит от исходной величины рассчитанного сердечно-сосудистого риска (обычно по системе SCORE) и не всегда является атрибутом тяжести гиперлипидемии. Таким образом, в соответствии с действующими в настоящее время клиническими соглашениями по лечению пациентов высокого сердечно-сосудистого риска гипохлипидемическая стратегия должна быть максимально индивидуализирована с учетом существующей коморбидности (например наличия артериальной гипертензии), типа и тяжести гиперлипидемии, этнической принадлежности, генетических особенностей, абсолютной величины риска и данных анамнеза (таких как семейная ассоциация с преждевременной ИБС). При этом статин рассматривается как наиболее эффективные гипохлипидемические лекарственные средства, которым необходимо отдать предпочтение при наличии следующих

условий: верифицированного атеросклероза или ≥3 состояний, как то: мужской пол, возраст >55 лет, приверженность курению, отношение общего ХС к ХС ЛПВП >6 ед., микроальбуминурия/протеинурия, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), отягощенный семейный анамнез по ранней преждевременной ИБС, а также изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), расцененных как ишемические с высокой вероятностью (Qaseem A. et al., 2012). Для пациентов с сахарным диабетом 1-го

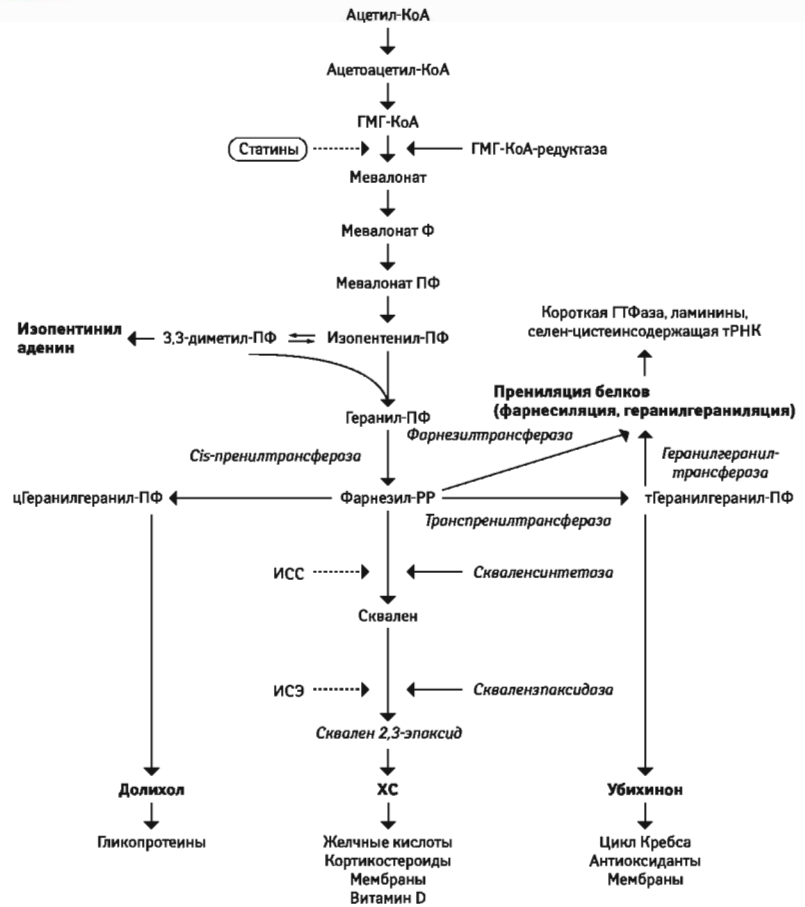
или 2-го типа без документированной ИБС статины рассматриваются как предпочтительные лекарственные средства, повышающие вероятность выживания, в случае наличия у пациента ретинопатии, нефропатии, недостаточного гликемического контроля (HbA1c >9%), артериальной гипертензии, гиперлипидемии, дефинизирующих критериев метаболического синдрома и отягощенного семейного анамнеза по ранней преждевременной ИБС (British Cardiac Society et al., 2005).

Фармакокинетические и фармакодинамические эффекты аторвастатина

Аторвастатин представляет собой селективный конкурентный ингибитор фермента эндоплазматического ретикулама 3-гидрокси-3-метилглутарил (ГМГ)-КоА-редуктазы (Istvan E.S., Deisenhofer J., 2001), которая катализирует в ключевом участке биохимического каскада синтез эндогенного ХС, конститутивно происходящего в гепатоците (Brown M.S., Goldstein J.L., 1990) (рис. 2).

При этом внутриклеточное содержание ХС в гепатоцитах снижается, экспрессия мембранных рецепторов к ХС ЛПНП повышается по механизму up-regulation, и, соответственно, увеличивается обратное поступление ХС ЛПНП в гепатоциты с по-

Рис. 2



Биохимические мишени ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов). Ф — фосфат; ПФ — пиррофосфат; ИСС — ингибитор скваленсинтетазы; ИСЭ — ингибитор скваленэпоксидазы

следующим их катаболизмом в сочетании с благоприятными изменениями качества частиц ЛПНП. В целом результатом этого процесса является снижение циркулирующего уровня общего ХС, ХС ЛПНП и очень низкой плотности (ЛПОНП), апо-В-липопротеина, а также варибельное повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на фоне умеренного снижения содержания триглицеридов (ТГ) (Gandelman K. et al., 2012). При этом интегральный гиполипидемический эффект препарата носит выраженный дозозависимый характер, который отличается существенной вариабельностью, опосредованной в значительной мере типом гиперлипидемии, а также генетическими, этническими и индивидуальными особенностями (Maekawa K. et al., 2010; Narwal R. et al., 2010; Knebel W. et al., 2013). Так, доза аторвастатина 10 мг/сут способствует снижению циркулирующего уровня ХС ЛПНП на ~20–30%, а ее удвоение приводит к повышению гиполипидемического эффекта на 10–15% (Weng T.C. et al., 2010). Установлено, что у пациентов с гиперлипидемией IIa и IIb типа по Фредриксону при применении аторвастатина в диапазоне доз 10–80 мг/сут снижается соотношение общего ХС к ХС ЛПВП и ХС ЛПНП к ХС ЛПВП (от –29% до –44% и от –37% до –55% соответственно), а вариабельность среднего показателя повышения уровня ХС ЛПВП по сравнению с исходным составляет 5,1–8,7% (Kerc J., 2009). В целом применение аторвастатина в дозе 5–80 мг/сут приводит к редукции содержания общего ХС на 22–42% и ХС ЛПНП на 27–55% от исходного уровня (Kerc J., 2009; Topol E.J., 2012).

Средний объем распределения аторвастатина составляет ~381 л при уровне связывания с белками плазмы крови ≥98% (Maeda K. et al., 2011). Метаболизм аторвастатина осуществляется в печени под влиянием цитохрома CYP 3A4с и связан с образованием орто- и парагидроксилированных производных, а также различных промежуточных продуктов β-окисления (He В.Х. et al., 2010; Ghosh С. et al., 2011). При этом *in vitro* орто- и парагидроксилированные метаболиты проявляют ингибирующую активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, эквивалентную действию аторвастатина (He В.Х. et al., 2010; Vucher J. et al., 2011). Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы на ~70% определяется активностью циркулирующих метаболитов (Kрасua M. et al., 2009). Аторвастатин деградирует в гепатоцитах с помощью системы цитохромов CYP 3A4 (Goh X.W. et al., 2013). В связи с этим одновременное назначение ингибиторов цитохрома P450, таких как эритромицин, флуконазол, кетоконазол, приводит к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови (Darwish I.A. et al., 2011; Goh X.W. et al., 2013). Употребление грейпфрутового сока, также являющегося ингибитором CYP 3A4, в объеме >1000 мл/сут, приводит к снижению интенсивности пресистемного метаболизма аторвастатина (Vaquero M.P. et al.,



2010). Препарат не оказывает влияния на фармакокинетические характеристики ингибиторов ангиотензинпревращающего фактора (АПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину I₂, ацетилсалициловой кислоты, варфарина, дигоксина (Neuvopen P.J., 2010; Pili N.R. et al., 2010). Предварительные результаты исследований, свидетельствующие о негативном влиянии аторвастатина на циркулирующую концентрацию клопидогреля, при проведении специально спланированных исследований не подтверждены (Zahno A. et al., 2010). Аторвастатин и его метаболиты в основном выводятся с желчью после печеночной и/или внепеченочной биотрансформации, однако не проходят желудочно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина у людей составляет около 14 ч (Lennernas H., 2003). Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется в течение 20–30 ч вследствие наличия активных метаболитов. После приема внутрь 2% аторвастатина определяется в моче (Lennernas H., 2003). Помимо гиполипидемической активности, аторвастатин обладает достаточно широким спектром нелепидных, так называемых плейотропных эффектов, развитие которых объясняется сопутствующей блокадой геранилгеранилтрансферазы, являющейся ключевым ферментом для синтеза селен-цистеинсодержащей тРНК (Mahdy Ali K. et al., 2012; Yapuck D. et al., 2012; Babelova A. et al., 2013). Последняя принимает участие в экспрессии многих мембранных рецепторов (таких как Toll-like receptor-4), трансдукции синтеза провоспалительных цитокинов, факторов свертывания крови, а также многих сигнальных молекул и пептидов (McLean D.L. et al., 2012; Medina M.W. et al., 2012; Kwok J.M. et al., 2012; Yang S.S. et al., 2012). Все эти биохимические эффекты реализуются в антиишемический, ангиопэтический, антиапоптозный, антиаритмический, антипролиферативный, антиагрегантный, противовоспалительный, антиопухолевый и антиоксидантный потенциал, клиническое значение которого в настоящее время устанавливается и широко обсуждается (Kulik A., Ruel M., 2009; Blom D.J., 2012; Lutski M. et al., 2012;

Postula M. et al., 2012; Al-Azzam S.I. et al., 2013; Chan W.W. et al., 2013; Sathyapalan T. et al., 2013; Schooling C.M. et al., 2013; Tasat D.R., Yakisich J.S., 2013; Veronese G. et al., 2013). Кроме того, существуют доказательства благоприятного влияния аторвастатина в отношении реверсии кардиального и васкулярного ремоделирования (Kanaki A.I. et al., 2013), уменьшения выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (Koch C.G., 2012), потенцировании антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (Juncos L.I. et al., 2012), сохранения когнитивных способностей (Kurata T. et al., 2012). При этом многие из вышеуказанных эффектов статинов носят отчетливый дозозависимый характер (Camnitz W. et al., 2012). Наиболее значимые плейотропные эффекты аторвастатина представлены на рис. 3.

Необходимо отметить, что гиполипидемическая эффективность и безопасность аторвастатина у лиц различных возрастных групп существенным образом не различались между собой (Athyros V.G. et al., 2010). В целом профиль безопасности препарата достаточно высок (Law M., Rudnicka A.R., 2006; Armitage J., 2007). Среди ожидаемых побочных эффектов обычно отмечают гастроинтестинальные расстройства, кожную сыпь, утомляемость, общую слабость, снижение аппетита, асимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз (Franc S. et al., 2003; Kashani A. et al., 2006; Law M., Rudnicka A.R., 2006).

Значительно реже отмечают миалгию, миопатию и как потенциально фатальное осложнение — рабдомиолиз (Pasterpak R.C. et al., 2002). В соответствии с критериями National Lipid Association (США), последний определяется как внезапное превышение уровня ММ-креатинфосфокиназы (КФК) в >50 раз или абсолютным содержанием ММ-КФК >10 000 МЕ/л вне непосредственной связи с травматическим повреждением (McКеппей J.M. et al., 2006). Диапазон частот развития нежелательных побочных эффектов варьирует в зависимости от популяции и частоты сопутствующего на-

значения цитохромов CYP 3A4, фибратов, никотиновой кислоты (Goh X.W. et al., 2013). Так, все случаи миозитов, ассоциированных с повышением циркулирующего уровня ММ-КФК, развитие которых требует снижения суточной дозы или отмены препарата в случае высокого риска рабдомиолиза, обычно не превышают 10% всех миопатий и 1% общего количества зарегистрированных побочных эффектов (Newman C.B. et al., 2008; Sai K. et al., 2013). Кроме того, эксперты согласны с тем, что перед назначением аторвастатина, равно как и других представителей этого класса лекарственных средств, следует оценить потенциальный риск развития миопатий (Bruckert E. et al., 2005; Armour R., Zhou L., 2013). Полагают, что последний может иметь клиническое значение у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и печени, гипотиреозом, наличием наследственных заболеваний мышечной системы, предшествующими токсическими поражениями мышц после применения статинов или фибратов, злоупотребления алкоголем, а также у лиц пожилого и старческого возраста (Jones P., Davidson M., 2006; Neuvonen P.J. et al., 2006; Bhardwaj S. et al., 2013; Fernandes G.H. et al., 2013; László A. et al., 2013). Во всех этих ситуациях, вероятно, следует не только более детально взвесить соотношение риск/польза от применения статина, но и более тщательно оценить исходные риски развития миотоксичности (Ko D.T. et al., 2004; Thompson P.D. et al., 2006). Вместе с тем, с учетом благоприятного влияния статинов и аторвастатина в частности на выживаемость и снижение риска наступления клинически неблагоприятных исходов, а также существующих данных о негативных последствиях внезапной отмены статинов в виде повышения риска смерти от кардиоваскулярных причин, у большинства пациентов с легкой и умеренной миотоксичностью следует рассмотреть возможность возобновления лечения статинами в более низкой дозе (Franc S. et al., 2003; Hansen K.E. et al., 2005; Sirvent P. et al., 2008). Так, если циркулирующий уровень ММ-КФК превышает референсные значения в >5 раз, терапию аторвастатином рациональнее временно прекратить и оценить динамику ММ-КФК с интервалом в 1 нед (Thompson P.D. et al., 2006; Armour R., Zhou L., 2013). В большинстве случаев перерыв в приеме лекарственного средства с последующим снижением дозы препарата приводит к регрессу концентрации повышенной ММ-КФК и не требует дополнительных вмешательств у асимптомных пациентов (Lasker S.S., Chowdbury T.A., 2013). Аналогичный подход рекомендован и для всех ситуаций, связанных со статин-индуцированной миалгией (Thompson P.D. et al., 2006; Lasker S.S., Chowdbury T.A., 2013). К настоящему времени установлено, что большинство побочных эффектов статинов, требующих отмены препаратов, возникают в первые недели лечения и зачастую связаны с недостаточно внима-

тельным отбором пациентов для последующей терапии (Jacobson T.A., 2006; Thompson P.D. et al., 2006; Racine M. et al., 2012). Результаты метаанализов, посвященных безопасности статинов при длительном применении, позволили экспертам Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) в 2012 г. одобрить отказ от необходимости проведения обязательного мониторинга уровня печеночных трансаминаз при применении статинов, поскольку безопасность длительного приема этих лекарственных средств оказалась достаточно высока, а затраты на превенцию возникновения серьезных побочных эффектов экономически не выгодными (Alford J.C. et al., 2012; Hoffman K.B. et al., 2012; Marcum Z.A. et al., 2012).

Аторвастатин в программах вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний

Аторвастатин продемонстрировал свою способность к улучшению клинических исходов в популяциях пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), а также у больных, отобранных для проведения перкутанного интервенционного вмешательства, и лиц со стабильной ИБС. Результаты специально спланированных РКИ MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study), TNT (Treating to New Targets), IDEAL (Initiating Dialysis Early and Late) свидетельствуют о том, что препарат обладает доказанным дозозависимым влиянием относительно повышения вероятности выживания, снижения кардиоваскулярного риска и риска общей смертности у пациентов, независимо от наличия ОКС или документированного симптомного атеросклероза (Kinlay S. et al., 2003; Larosa J.C. et al., 2005; Pedersen T.R. et al., 2005). При этом аторвастатин значительно снижает риск повторной госпитализации при стабильной стенокардии с документально подтвержденной ишемией миокарда (на ≈26%), а также риск смерти от не-Q-инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии независимо от гендерной принадлежности и возраста больных (Kinlay S. et al., 2003). В РКИ GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) у лиц с документированной ИБС аторвастатин эффективно снижал общую смертность на 52% (p=0,049),

смертность от всех случаев ИБС — на 62% (p=0,042), коронарную летальность — на 59% (p<0,002) и частоту развития инсульта — на 68% (p=0,046) (Arca M., 2007). Кроме того, в ходе испытания REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) в когорте 502 пациентов с ангиографически верифицированной ИБС аторвастатин в высокой дозе (80 мг/сут) продемонстрировал свое преимущество перед 40 мг/сут правастатина в отношении реверсии объема атеромы и реверсии циркулирующего уровня высокочувствительного С-реактивного протеина (Δ =−36,4%и Δ =−5,2% соответственно; p<0,0001) (Braunwald E., 2011).

В ретроспективном исследовании, проведенном J.A. Eindhoven и соавторами (2012), использованы сведения о 5647 пациентах, ранее подвергнутых коронарной ангиопластике и стентированию, проведенных в рамках регистров RESEARCH (Lemos P.A. et al., 2004) и T-SEARCH (Ong A.T. et al., 2005). Большинство пациентов (n=4970; 88%) после выполнения интервенционной процедуры длительно получали статины, среди которых чаще всего применяли аторвастатин (34% случаев) и симвастатин (29% случаев), тогда как правастатин, розувастатин и флувастатин назначали существенно реже (17; 7 и 2% соответственно). Первичной конечной точкой исследования была общая смертность, а в качестве вторичной точки использовали все случаи смертельного исхода, связанные с кардиоваскулярными и онкологическими заболеваниями. Медиана продолжительности исследования составила 5 (3–9) лет. Анализ полученных данных показал, что за период наблюдения умерли 738 (13,1%) больных (таблица). Кумулятивная выживаемость к 9-му году наблюдения в группе аторвастатина составила 83%, тогда как в группе симвастатина этот параметр не превышал 79% (log-rank, p=0,004). После коррекции полученных данных, авторы исследования пришли к заключению о том, что применение статинов сопровождается 50% снижением общей смертности (ОР 0,49; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,40–0,59) и смертности от онкологических заболеваний (корректированный ОР 0,59; 95% ДИ 0,38–0,91). При этом применение аторвастатина ассоциировалось с более выраженным снижением общей смертности по сравнению с симвастатином (корректированный ОР 0,77; 95% ДИ 0,61–0,97).

Таким образом, аторвастатин оказался достаточно эффективным лекарственным средством, обеспечивающим пациентам более высокую вероятность выжива-

Таблица Частота наступления смертельного исхода у пациентов, получавших и не получавших статины после выполнения интервенционного вмешательства (модифицировано по: Eindhoven J.A. et al., 2012)

Показатель	Группа больных, не получавших статины (n=677)		Группа больных, получавших статины (n=4970)	
	n	%	n	%
Кардиоваскулярная смертность	98	14,4	311	6,2
Смертность от онкологических заболеваний	57	8,4	149	3,0
Случаи смерти от других причин	37	5,4	86	1,7
Общая смертность	192	28,0	546	11,0

ния, снижая смертность от всех причин, включая кардиоваскулярные и иные события.

Влияние аторвастатина на общую смертность и частоту возникновения неблагоприятных клинических исходов в программах первичной профилактики

Если позитивное влияние статинов и аторвастатина в частности на выживаемость и смертность у пациентов с ранее верифицированным кардиоваскулярным заболеванием подтверждено достаточно большим количеством РКИ, то эффективность статинов в отношении редукции общей смертности и улучшения клинических исходов, непосредственно не связанных с кардиоваскулярными заболеваниями или их эквивалентами (например сахарным диабетом 2-го типа) в программах первичной профилактики, не в полной мере установлена. При проведении липидной ветви РКИ ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm — ASCOT-LLA) изучено влияние аторвастатина (10 мг/сут) на вероятность развития случаев фатальной или нефатальной ИБС у 10 305 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 40–80 лет (в среднем — 63 года) без инфаркта миокарда в анамнезе с уровнем общего ХС <6,5 ммоль/л и ≥ 3 факторами кардиоваскулярного риска (мужской пол, возраст >55 лет, приверженность курению, сахарный диабет 2-го типа, ИБС у близких родственников, соотношение общего ХС к ХС ЛПВП >6 ед., гипертрофия левого желудочка, документированные цереброваскулярные заболевания, ишемические изменения на ЭКГ, протеинурия/альбуминурия) (Sever P.S. et al., 2009). Ввиду того, что пациенты группы аторвастатина имели преимущество перед лицами группы плацебо в виде снижения ОР возникновения первичной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда и фатальная ИБС) на 36% на фоне незначительного регресса кардиоваскулярной смертности (16%) и показателя общей смертности (13%) РКИ ASCOT-LLA было преждевременно остановлено (через 3,3 года вместо запланированных 5 лет). Через 2,2 года после завершения РКИ, несмотря на изменения в дозировании аторвастатина, снижение ОР фатальной и нефатальной ИБС у пациентов, включенных ранее в ASCOT-LLA, оставалось неизменным. Продолжение наблюдения этой когорты пациентов до 11 лет показало, что аторвастатин по сравнению с плацебо способствует редукции величины общей смертности (ОР 0,86; 95% ДИ 0,76–0,98; $p=0,02$) на фоне устойчивого тренда к снижению кардиоваскулярной смертности (ОР 0,89; 95% ДИ 0,72–1,11; $p=0,32$) и смерти от некардиоваскулярных причин (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73–0,99; $p=0,03$), в основном от респираторных и инфекционных заболеваний (Sever P.S. et al., 2011).

Доказательства высокой эффективности аторвастатина в предотвращении развития кардиоваскулярных событий (фатальных и нефатальных) у 2838 больных с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте 40–75 лет без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и уровнем ХС ЛПНП <4,14 ммоль/л были получены в РКИ CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) (Colhoun H.M. et al., 2009). Кроме того, у всех пациентов отмечали ≥ 1 фактор риска: артериальная гипертензия, приверженность курению, ретинопатия, микро- или макроальбуминурия. В ходе этого РКИ пациенты получали аторвастатин по 10 мг/сут ($n=1428$) или плацебо ($n=1410$), а средний период наблюдения составил 3,9 года. Анализ полученных данных показал, что в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо относительное снижение смертности составило 27% (с предельно допустимыми статистическими показателями $p=0,0592$). Применение аторвастатина способствовало снижению частоты развития негеморрагического инсульта на 50% (95% ДИ 9–72%; $p=0,024$), а также всех случаев инсульта — на 48% (95% ДИ 11–69%) (Hitman G.A. et al., 2007). Кроме того, применение аторвастатина ассоциировалось с улучшением средней величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($\Delta=0,18$ мл/мин/1,73 м²/год; 95% ДИ 0,04–0,32 мл/мин/1,73 м²/год; $p=0,01$). При этом наиболее высокие показатели прироста СКФ отмечали у пациентов с альбуминурией ($\Delta=0,38$ мл/мин/1,73 м²/год; $p=0,03$) (Colhoun H.M. et al., 2009). Необходимо отметить, что в этом РКИ переносимость и безопасность аторвастатина оказались даже лучше, чем у плацебо. Так, общее количество гастроинтестинальных побочных эффектов в обеих группах наблюдения составило 8,9 и 10,0% соответственно, а отказы от лечения отмечали в 2,9 и 3,4% соответственно (Newman C.V. et al., 2008). В близком по дизайну РКИ ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of coronary heart disease Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus) аторвастатин при сравнении с плацебо обеспечил более низкую частоту достижения комбинированной первичной и вторичной конечных точек (кардиоваскулярная смерть + нефатальные большие кардиоваскулярные события или инсульт + нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (13,7% против 15,0%; $p<0,0001$) (Arca M., 2007). Проведенный впоследствии фармакоэкономический анализ продемонстрировал высокую эффективность аторвастатина в отношении снижения затрат на сохранение одной жизни пациента в программах первичной профилактики кардиоваскулярных событий (Raikou M. et al., 2007), а метаанализ РКИ, в которых аторвастатин применяли в высокой дозе, подтвердил высокую безопасность препарата при длительном использовании (Saely C.H. et al., 2010).

Заслуживают внимания и результаты РКИ SPARCL (Stroke Prevention by Aggres-

sive Reduction in Cholesterol Levels), продемонстрировавшие возможность благоприятного влияния аторвастатина в дозе 80 мг/сут (по сравнению с плацебо) на вероятность развития инсульта у 4731 пациента высокого риска без ИБС в анамнезе с ранее верифицированными транзиторными ишемическими атаками или инсультом и уровнем ХС ЛПНП <3,4 ммоль/л (Callahan A. et al., 2011). Средняя продолжительность наблюдения составила 4,9 года. Анализ полученных данных показал, что применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут способствует существенному снижению риска первичных фатальных и нефатальных инсультов на 15% (корригированный ОР 0,85; 95% ДИ 0,72–1,00; $p=0,05$ и корригированный ОР 0,84; 95% ДИ 0,71–0,99; $p=0,03$ соответственно) по сравнению с плацебо. Отметим, что в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо на фоне существенной редукции общего количества ишемических инсультов (9,2 и 11,6%; $p=0,01$) зарегистрировано повышение частоты геморрагических инсультов (2,3 и 1,4%; $p=0,02$). Однако смертность от геморрагических инсультов в обеих группах больных не различалась (Schwartz G.G. et al., 2011). Отметим также, что тяжесть инсульта, оцененная по модифицированной шкале Ренкина, была достоверно ниже в группе аторвастатина по сравнению с плацебо, хотя и показатель достоверных различий приближался к пороговым значениям ($p=0,0647$) (Goldstein L.B. et al., 2009). Причина формирования различий в частоте возникновения инсультов в обеих группах больных не вполне ясна. По мнению ряда исследователей, в качестве одного из наиболее вероятных факторов, повлиявших на полученный результат, можно рассматривать исходные различия между группами по гендерным и возрастным признакам, а также частоту атеросклеротического стенозирования интракраниальных артерий (Athyros V.G. et al., 2010; Huisa B.N. et al., 2010). При дополнительном анализе результатов РКИ SPARCL исследователи отметили в группе аторвастатина статистически значимое снижение риска развития больших коронарных событий (ОР 0,675; 95% ДИ 0,51–0,89; $p=0,006$), новых случаев ИБС (ОР 0,60; 95% ДИ 0,48–0,74; $p<0,001$), потребности в проведении процедур реваскуляризации (ОР 0,57; 95% ДИ 0,44–0,74; $p<0,001$) на фоне тенденции к снижению частоты развития первого случая фибрилляции предсердий или ее рецидивирования (Amarengo P. et al., 2010; Schwartz G.G. et al., 2011). Последующий анализ позволил установить, что применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут у 1000 пациентов на протяжении 5 лет позволяет предотвратить 22 инсульта (14 нефатальных и 8 фатальных), 22 инфаркта миокарда (19 нефатальных и 3 фатальных), 33 транзиторные ишемические атаки, 8 эпизодов нестабильной стенокардии и выполнение 37 повторных реваскуляризационных процедур (Arrospide A. et al., 2010). Это, в свою очередь, позволя-

ет существенным образом сократить расходы системы здравоохранения на оказание неотложной помощи и пособие по инвалидности (Aggrosipide A. et al., 2010).

Таким образом, аторвастатин достаточно позитивно зарекомендовал себя в программах первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Новые данные о возможности снижения риска смерти от всех причин, включая неблагоприятные клинические исходы при онкологических, ревматических, инфекционных и респираторных заболеваниях, выглядят оптимистично и позволяют рассматривать аторвастатин как один из наиболее перспективных лекарственных препаратов, обладающих доказанным влиянием на выживаемость пациентов в общей популяции.

Список использованной литературы

- Богатирьова Р.В., Коваленко В.М.** (2012) Национальна стратегія профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні. Київ, 88 с.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М.** (2012). Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Моріон, Київ, 123 с.
- Al-Azzam S.I., Alzoubi K.H., Abeeleh J.A. et al.** (2013). Effect of statin therapy on vaspin levels in type 2 diabetic patients. *Clin. Pharmacol.*, 5: 33–38.
- Alford J.C., Saseen J.J., Allen R.R., Nair K.V.** (2012) Persistent use of against-label statin-fibrate combinations from 2003–2009 despite United States Food and Drug Administration dose restrictions. *Pharmacotherapy*, 32(7): 623–630.
- Amarenco P., Goldstein L.B., Sillensen H. et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators** (2010) Coronary heart disease risk in patients with stroke or transient ischemic attack and no known coronary heart disease: findings from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 41(3): 426–430.
- Arca M.** (2007) Atorvastatin efficacy in the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus and/or metabolic syndrome. *Drugs*, 67(Suppl. 1): 43–54.
- Armitage J.** (2007) The safety of statins in clinical practice. *Lancet*, 370(9601): 1781–1790.
- Armour R., Zhou L.** (2013) Outcomes of statin myopathy after statin withdrawal. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.*, 14(3): 103–109.
- Arrosipide A., Mar J., Vivancos-Mora J. et al.** (2010) Cost-effectiveness analysis of using high doses of atorvastatin for the secondary stroke prevention in Spain. *Rev. Neurol.*, 51(1): 1–11.
- Athyros V.G., Tziomalos K., Karagiannis A. et al.** (2010) Aggressive statin treatment, very low serum cholesterol levels and haemorrhagic stroke: is there an association? *Curr. Opin. Cardiol.*, 25(4): 406–410.
- Babelova A., Sedding D.G., Brandes R.P.** (2013) Anti-atherosclerotic mechanisms of statin therapy. *Curr. Opin Pharmacol.*, Feb 9 [Epub ahead of print].
- Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators** (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366(9493): 1267–1278.
- Bhardwaj S., Selvarajah S., Schneider E.B.** (2013) Muscular effects of statins in the elderly female. *Clin. Interv. Aging*, 8: 47–59.
- Blom D.J.** (2012) Statin therapy for the octogenarian? *J. Endocrinol. Metab. Diabetes South Afr.*, 17: 37–42.
- Braunwald E.** (2011) Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials. *Eur. Heart J.*, 33(4): 430–432.
- Brioschi M., Lento S., Tremoli E., Banfi C.** (2013) Proteomic analysis of endothelial cell secretome: a means of studying the pleiotropic effects of Hmg-CoA reductase inhibitors. *J. Proteomics*, 78: 346–361.
- British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK et al.** (2005) JBS 2: the joint British societies' guidelines for prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*, 91(Suppl. V): v1–v52.
- Brown M.S., Goldstein J.L.** (1990) Lipoprotein receptors: therapeutic implications. *J. Hypertens.*, 8(1): S33–35.
- Bruckert E., Hayem G., Dejager S., Yau C., Begaud B.** (2005) Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 19: 403–414.
- Bucher J., Riedmaier S., Schnabel A. et al.** (2011) A systems biology approach to dynamic modeling and inter-subject variability of statin pharmacokinetics in human hepatocytes. *BMC Syst. Biol.*, 5: 66.
- Callahan A., Amarenco P., Goldstein L.B. et al.; SPARCL Investigators** (2011) Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Arch. Neurol.*, 68(10): 1245–1251.
- Cannizz W., Burdick M.D., Strieter R.M. et al.** (2012) Dose-dependent effect of statin therapy on circulating CXCL12 levels in patients with hyperlipidemia. *Clin. Transl. Med.*, 1(1): 23.
- Cauley J.A., McTiernan A., Rod-Abough R.J. et al.** (2006) Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *J. Natl. Cancer Inst.*, 98: 700–707.
- Chan K.K., Oza A.M., Siu L.L.** (2003) The statins as cancer agents. *Clin. Cancer Res.*, 9: 10–19.
- Chan W.W., Wong G.T., Irwin M.G.** (2013) Perioperative statin therapy. *Expert Opin. Pharmacother.*, 14(7): 831–842.
- Chiuev S.E., McCullough M.L., Sacks F.M. et al.** (2012) Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation*, 114(2): 160–167.
- Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al.; CARDS Investigators** (2009) Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am. J. Kidney Dis.*, 54(5): 810–899.
- Cooper A., Nherera L., Calvert N. et al.** (2008a) Clinical Guidelines and evidence review for lipid modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 241 p.
- Cooper A., O'Flynn N.; Guideline Development Group** (2008b) Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. *BMJ*, 336(7655): 1246–1248.
- Cromwell W.C., Otvos J.D., Keyes M.J. et al.** (2007) LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study — implications for LDL management. *J. Clin. Lipidol.*, 1(6): 583–592.
- Darwish I.A., Al-Obaid A.R., Al-Malaq H.A.** (2011) Generation of a specific polyclonal antibody with high affinity to atorvastatin and its employment in the development of ELISA for determination of atorvastatin in plasma. *J. Immunoassay Immunochem.*, 32(1): 57–69.
- Davidson M.H., Ballantyne C.M., Jacobson T.A. et al.** (2011) Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *J. Clin. Lipidol.*, 5(5): 338–367.
- De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al.** (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.*, 24(17): 1601–1610.
- Deanfield J.E., Sellier P., Thaulow E. et al.** (2010) Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: Incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur. Heart J.*, 31(21): 2650–2659.
- Eindhoven J.A., Onuma Y., Oemrawsingh R.M. et al.** (2012) Long-term outcome after statin treatment in routine clinical practice: results from a prospective PCI cohort study. *EuroIntervention*, 7: 1420–1427.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults** (2001) 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*, 285(19): 2486–2497.
- Fernandes G.H., Zanotelli E., Shinjo S.K.** (2013) Statin-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Mod. Rheumatol.*, Feb 4 [Epub ahead of print].
- Franc S., Dejager S., Bruckert E. et al.** (2003) A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 17: 459–465.
- Gandelman K., Fung G.L., Messig M., Laskey R.** (2012) Systemic exposure to atorvastatin between Asian and Caucasian subjects: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Ther.*, 19(3): 164–173.
- Genest J., McPherson R., Frohlich J. et al.** (2009) Canadian Cardiovascular Society / Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult — 2009 recommendations. *Can. J. Cardiol.*, 25: 567–579.
- Ghosh C., Jain I., Gaur S. et al.** (2011) Simultaneous estimation of atorvastatin and its two metabolites from human plasma by ESI-LC-MS/MS. *Drug Test Anal.*, 3(6): 352–362.
- Goh X.W., How C.H., Tavintharan S.** (2013) PILL Series. Cytochrome P450 drug interactions with statin therapy. *Singapore Med. J.*, 54(3): 131–135.
- Goldstein L.B., Amarenco P., Zivin J. et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators** (2009) Statin treatment and stroke outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 40(11): 3526–3531.
- Hansen K.E., Hildebrand J.P., Ferguson E.E., Stein J.H.** (2005) Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch. Intern. Med.*, 165: 2671–2676.
- Hayward R.A., Hofer T.P., Vijan S.** (2006) Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann. Intern. Med.*, 145: 520–530.
- He B.X., Shi L., Qiu J. et al.** (2010) Quantitative determination of atorvastatin and ortho-hydroxy atorvastatin in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry and pharmacokinetic evaluation. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 32(7): 481–487.
- Heidrich J., Behrens T., Raspe F., Keil U.** (2005) Knowledge and perception of guidelines and secondary prevention of coronary heart disease among general practitioners and internists. Results from a physician survey in Germany. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 12: 521–529.
- Hippisley-Cox J., Coupland C.** (2006) Effect of statins on the mortality of patients with ischaemic heart disease: population based cohort study with nested case-control analysis. *Heart*, 92(6): 752–758.
- Hitman G.A., Colhoun H., Newman C. et al.; CARDS Investigators** (2007) Stroke prediction and stroke prevention with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabet Med.*, 24(12): 1313–1321.

- Hobbs F.D., Erhardt L.** (2002) Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam. Pract.*, 19: 596–604.
- Hoffman K.B., Kraus C., Dimbil M., Golomb B.A.** (2012) A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One*, 7(8): e42866.
- Huisa B.N., Steiner A.B., Zivin J.A.** (2010) Atorvastatin in stroke: a review of SPARCL and subgroup analysis. *Vasc. Health Risk Manag.*, 6: 229–236.
- Istvan E.S., Deisenhofer J.** (2001) Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 292(5519): 1160–1164.
- Jacobson T.A.** (2006) Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am. J. Cardiol.*, 97(8A): 44C–51C.
- Jones P., Davidson M.** (2006) Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am. J. Cardiol.*, 95: 120–122.
- Juncos L.I., Juncos L.A., Garcia N.H.** (2012) The antihypertensive actions of statins: modulation by salt intake. *Am. J. Hypertens.*, 25(11): 1140–1148.
- Kanaki A.I., Sarafidis P.A., Georgianos P.I. et al.** (2013) Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am. J. Hypertens.*, 26(5): 608–616.
- Kashani A., Phillips C.O., Foody J.M. et al.** (2006) Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*, 114: 2788–2797.
- Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. et al.** (2008) Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 371(9607): 117–125.
- Kerc J.** (2009) Stable Pharmaceutical formulation comprising a HMG CoA reductase inhibitor. US Patent Application, 22 Oct 2009.
- Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson A.G. et al.** (2003) High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*, 108(13): 1560–1566.
- Knebel W., Gastonguay M.R., Malhotra B. et al.** (2013) Population pharmacokinetics of atorvastatin and its active metabolites in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: selective use of informative prior distributions from adults. *J. Clin. Pharmacol.*, 4: 1–5.
- Ko D.T., Mamdani M., Alter D.A.** (2004) Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA*, 291(15): 1864–1870.
- Koch C.G.** (2012) Statin therapy. *Curr. Pharm. Des.*, 18(38): 6284–6290.
- Kracun M., Kocijan A., Bastarda A. et al.** (2009) Isolation and structure determination of oxidative degradation products of atorvastatin. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 50(5): 729–736.
- Kulik A., Ruel M.** (2009) Statins and coronary artery bypass graft surgery: preoperative and post-operative efficacy and safety. *Expert Opin. Drug. Saf.*, 8: 559–571.
- Kurata T., Miyazaki K., Kozuki M. et al.** (2012) Atorvastatin and pitavastatin reduce senile plaques and inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurol. Res.*, 34(6): 601–610.
- Kwok J.M., Ma C.C., Ma S.** (2013) Recent development in the effects of statins on cardiovascular disease through Rac1 and NADPH oxidase. *Vascul. Pharmacol.*, 58(1–2): 21–30.
- Larosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al.** (2005) TNT Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 352: 1425–1435.
- Lasker S.S., Chowdhury T.A.** (2013) Statin-induced myalgia. *Praxis*, 102(4): 231–232.
- László A., Kalabay L., Nemcsik J.** (2013) Case report of exercise and statin-fibrate combination therapy-caused myopathy in a patient with metabolic syndrome: contradictions between the two main therapeutic pathways. *BMC Res. Notes*, 6: 52.
- Law M., Rudnicka A.R.** (2006) Statin safety: a systematic review. *Am. J. Cardiol.*, 97(8A): 52C–60C.
- Lemos P.A., Serruys P.W., van Domburg R.T. et al.** (2004) Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the «real world»: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*, 109(2): 190–195.
- Lennernas H.** (2003) Clinical Pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 42(13): 1141–1160.
- Liao J.K.** (2002) Beyond lipid lowering: The role of statins in vascular protection. *Int. J. Cardiol.* 86(1): 5–18.
- Lutski M., Shalev V., Porath A., Chodick G.** (2012) Continuation with statin therapy and the risk of primary cancer: a population-based study. *Prev. Chronic Dis.*, 9: E137.
- Maeda K., Ikeda Y., Fujita T. et al.** (2011) Identification of the rate-determining process in the hepatic clearance of atorvastatin in a clinical cassette microdosing study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 90(4): 575–581.
- Maekawa K., Harakawa N., Yoshimura T. et al.** (2010) CYP3A4*16 and CYP3A4*18 alleles found in East Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs. *Drug Metab. Dispos.*, 38(12): 2100–2104.
- Mahdy Ali K., Wonnerth A., Huber K., Wojta J.** (2012) Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol — current therapies and future opportunities. *Br. J. Pharmacol.*, 167(6): 1177–1194.
- Marcum Z.A., Vande Griend J.P., Linnebur S.A.** (2012) FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, 10(4): 264–271.
- McKenney J.M., Brown W.V., Cohen J.D. et al.** (2004) The National Lipid Association surveys of consumers, physicians, and pharmacists regarding an over-the-counter statin in the United States: is this a good idea? *Am. J. Cardiol.*, 94(9A): 16F–21F.
- McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R.** (2006) Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol.*, 97: 89C–94C.
- McLean D.L., Kim J., Kang Y. et al.** (2012) Apelin/APJ signaling is a critical regulator of statin effects in vascular endothelial cells — brief report. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 32(11): 2640–2643.
- Medina M.W., Theusch E., Naidoo D. et al.** (2012) RHOA is a modulator of the cholesterol-lowering effects of statin. *PLoS Genet.*, 8(11): e1003058.
- Mihos C.G., Santana O.** (2011) Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Int. J. Gen. Med.*, 4: 261–271.
- Morris P.B., Wright R.F.** (2013) Transitioning from population to individualized preventive cardiology. *Res. Rep. Clin. Cardiol.*, 4: 55–59.
- Narwal R., Akhlaghi F., Asberg A. et al.** (2010) Development of a population pharmacokinetic model for atorvastatin acid and its lactone metabolite. *Clin. Pharmacokinet.*, 49(10): 693–702.
- Neuvonen P.J.** (2010) Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 11(3): 323–332.
- Neuvonen P.J., Niemi M., Backman J.T.** (2006) Drug interactions with lipid lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 80: 565–581.
- Newman C.B., Szarek M., Naloum H.M. et al.; Cards Investigators** (2008) The safety and tolerability of atorvastatin 10 mg in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) Diab. Vasc. Dis. Res., 5(3): 177–183.
- Ong A.T., Serruys P.W., Aoki J. et al.** (2005) The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45: 1135–1141.
- Otvos J.D., Mora S., Shalaurova I. et al.** (2011) Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J. Clin. Lipidol.*, 5(2): 105–113.
- Pasternak R.C., Smith Jr. S.C. Jr., Bairey-Merz C.N. et al.** (2002) ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40(3): 567–572.
- Pearson T.A.** (2004) The epidemiologic basis for population-wide cholesterol reduction in the primary prevention of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 94(9A): 4F–8F.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al.** (2005) High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294(19): 2437–2445.
- Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)** (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) 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.*, 33(13): 1635–1701.
- Pilli N.R., Inamadugu J.K., Mullangi R. et al.** (2011) Simultaneous determination of atorvastatin, amlodipine, ramipril and benazepril in human plasma by LC-MS/MS and its application to a human pharmacokinetic study. *Biomed. Chromatogr.*, 25(4): 439–449.
- Postula M., Rosiak M., Kaplon-Cieslicka A. et al.** (2012) Do statins influence platelet reactivity on acetylsalicylic acid therapy in patients with type 2 diabetes? *Cardiol. J.*, 19(5): 494–500.
- Prugger C., Heidrich J., Wellmann J. et al.** (2012) Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the Münster region. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 109(17): 303–310.
- Prugger C., Wellmann J., Heidrich J. et al.** (2008) Cardiovascular risk factors and mortality in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Epidemiol.*, 23(11): 731–737.
- Qaseem A., Fihn S.D., Dallas P. et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians** (2012) Management of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann. Intern. Med.*, 157(10): 735–743.
- Racine M., Tousignant-Lafamme Y., Kloda L.A. et al.** (2012) A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception — part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*, 153(3): 619–635.
- Raikou M., McGuire A., Colhoun H.M. et al.; CARDS Investigators** (2007) Cost-effectiveness of primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes: results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) Diabetologia. 50(4): 733–740.
- Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al.** (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur. Heart J.*, 32: 1769–1818.
- Richards M.K., Blumenfeld S., Lyon R.A.** (2004) Managed care market perspectives on the over-the-counter availability of statins. *J. Manag. Care Pharm.*, 10(6): 543–550.

Rosenson R.S., Davidson M.H., Pourfarzib R. (2010) Underappreciated opportunities for low-density lipoprotein management in patients with cardiometabolic residual risk. *Atherosclerosis*, 213(1): 1–7.

Saely C.H., Drexel H., Huber K. (2010) High-dose statin therapy for high-risk patients. *Herz*, 35(7): 497–502.

Sai K., Hanatani T., Azuma Y. et al. (2013) Development of a detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. *J. Clin. Pharm. Ther.*, Mar 26 [Epub ahead of print].

Sathyapalan T., Shepherd J., Atkin S.L., Kilpatrick E.S. (2013) The effect of atorvastatin and simvastatin on vitamin D, oxidative stress and inflammatory marker concentrations in patients with type 2 diabetes: a crossover study. *Diabetes Obes. Metab.*, Jan 28 [Epub ahead of print].

Schooling C.M., Au Yeung S.L., Freeman G., Cowling B.J. (2013) The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.*, 11(1): 57.

Schwartz G.G., Chaitman B.R., Goldberger J.J., Messig M. (2011) High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Am. Heart J.*, 161(5): 993–999.

Sever P.S., Chang C.L., Gupta A.K. et al.; ASCOT Investigators (2011) The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur. Heart J.*, 32(20): 2525–2532.

Shalev V., Chodick G., Silber H. et al. (2009) Continuation of statin treatment and all-cause mortality. A population-based cohort. *Arch. Intern. Med.*, 169(3): 260–268.

Sirvent P., Mercier J., Lacampagne A. (2008) New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 8(3): 333–338.

Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. et al.; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute (2006) AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47(10): 2130–2139.

Tandon V., Bano G., Khajuria V. et al. (2005) Pleiotropic effects of statins. *Indian J. Pharmacol.*, 37: 77–85.

Tasat D.R., Yakisich J.S. (2012) Expanding the pleiotropic effects of statins: attenuation of air pollu-

tion-induced inflammatory response. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 303(8): L640–641.

Taylor F., Ward K., Moore T.H. et al. (2011) Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD004816.

Thompson P.D., Clarkson P.M., Rosenson R.S. (2006) National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel An assessment of statin safety by muscle experts. *Am. J. Cardiol.*, 97(8A): 69C–76C.

Tonkin A., Barter P., Best J. et al. (2005) National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: position statement on lipid management-2005. *Heart Lung Circ.*, 14(4): 275–291.

Topol E.J. (2012) *The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will Create Better Health Care.* New York: Basic Books, 304 p.

Vaquero M.P., Sánchez Muniz F.J., Jiménez Redondo S. et al. (2010) Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr. Hosp.*, 25(2): 193–206.

Veronese G., Montomoli J., Schmidt M. et al. (2013) Statin Use and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter: A Population-based Case-Control Study. *Am. J. Ther.*, Apr. 5 [Epub ahead of print].

Weng T.C., Yang Y.H., Lin S.J., Tai S.H. (2010) A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 35(2): 139–151.

Yang S.S., Li R., Qu X. et al. (2012) Atorvastatin decreases Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human monocytic leukemia cells. *Cell Immunol.*, 279(1): 96–102.

Yanuck D., Mihos C.G., Santana O. (2012) Mechanisms and clinical evidence of the pleiotropic effects of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in central nervous system disorders: a comprehensive review. *Int. J. Neurosci.*, 122(11): 619–629.

Zahno A., Brecht K., Bodmer M. et al. (2010) Effects of drug interactions on biotransformation and antiplatelet effect of clopidogrel in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, 161(2): 393–404.

Потенційні можливості аторвастатину в програмах первинної та вторинної превенції кардіоваскулярних захворювань

О.Є. Березин

Резюме. В огляді розглянуто результати досліджень, присвячених ефективності та безпеці аторвастатину в програмах первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних подій. Обговорюються механізми реалізації та клінічне значення ліпідних і глієотропних ефектів аторвастатину. Наведено основні докази щодо питання про характер впливу аторвастатину стосовно виживаності та смертності в різних популяціях пацієнтів при проведенні стратегії профілактики серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: аторвастатин, первинна та вторинна профілактика, кардіоваскулярні події, віддалений прогноз, безпека.

Potential possibilities of atorvastatin in both primary and secondary prevention of cardiovascular diseases

A.E. Berezin

Summary. Review is discussed the study's results that are dedicated both efficacy and safety of atorvastatin in field of primary and secondary prevention of cardiovascular events. Realized mechanisms and clinical value of lipid and pleiotropic effects of atorvastatin are considered. The main evidences toward particulates of statins' influences on survival and mortality during strategy of cardiovascular diseases prevention are presented.

Key words: atorvastatin, primary and secondary prevention, cardiovascular outcomes, prognosis, safety.

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2

Получено 15.04.2013

Реферативна інформація

Ученые используют микротелескопические импланты для лечения больных с тяжелыми формами макулярной дегенерации

Врачами из Медицинского центра Университета общественного здоровья Вирджинии (Virginia Commonwealth University — VCU) имплантирован микротелескоп в глаз пациента с целью лечения макулярной дегенерации.

Имплант микротелескопа спроектирован для коррекции терминальной стадии возрастной макулярной дегенерации (ВМД), наиболее тяжелой формы заболевания, являющегося основной причиной слепоты у людей пожилого возраста. У больных с терминальной стадией ВМД в центре сетчатки формируется слепое пятно. Такой дефект зрения не позволяет различать лица, читать, смотреть телевизор и выполнять привычные действия, такие как приготовление пищи и самообслуживание.

Процедура по имплантации микротелескопа выполнена специалистами отделения офтальмологии VCU с целью внедрения новой методики хирургического лечения у больных с тяже-

лой степенью ВМД, ограниченных на сегодняшний день в возможностях улучшения своего зрения при помощи существующих методов.

Тяжелая форма ВМД является катастрофическим диагнозом для больных и в настоящее время не может быть излеченной с помощью лекарственных средств или хирургических процедур. Телескопические микроимпланты дают больным с ограниченным зрением надежду на существенное улучшение состояния их здоровья и качества жизни.

В телескопическом импланте размером менее горошины использована микрооптическая технология по увеличению объектов, которые в норме воспринимаются центральным зрением. Зрительные объекты проецируются на здоровые участки сетчатки, позволяя больным видеть или различать объекты из зоны ответственности центрального зрения.

Virginia Commonwealth University (2013) Medical researchers implant telescope for macular degeneration. *ScienceDaily*, April 16 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/04/130415151446.htm>).

Ольга Федорова