

Роль статинов в современной стратегии лечения кардиоваскулярных заболеваний: фокус на аторвастатин

Настоящий обзор посвящен обсуждению роли статинов в комбинированной терапии кардиоваскулярных заболеваний. Обсуждаются тактические подходы к назначению различных стратегий гиполипидемической терапии. Приводятся данные крупномасштабных рандомизированных исследований о месте, роли и преимуществах аторвастатина в современном лечении кардиоваскулярных заболеваний. Дискутируется терапевтический потенциал и безопасность стратегий, основанных на применении аторвастатина у пациентов с документированными кардиоваскулярными заболеваниями в сочетании с коморбидными состояниями, включая сахарный диабет, метаболический синдром, хроническую болезнь почек.

Ключевые слова: кардиоваскулярные заболевания, дислипидемия, гиполипидемическая терапия, статины, аторвастатин.

Введение

Несмотря на то что программы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеротромботического генеза достаточно хорошо разработаны, они продолжают оставаться основной причиной инвалидизации и смертности в различных странах мира (Roger V.L., 2015). Большинство исследователей исходят из того, что атеросклероз и его осложнения являются в большей мере потенциально предотвратимыми заболеваниями (Catarapo A.L., 2009; Bruckert E., Ferrières J., 2014). В соответствии с результатами многочисленных эпидемиологических, проспективных клинических и рандомизированных исследований, дислипидемия является одним из основных факторов риска возникновения атеросклероза, асимптомной и манифестной ишемической болезни сердца (ИБС) и нарушений мозгового кровообращения (Березин А.Е., 2010). При этом современные стратегии профилактики и лечения ССЗ атеротромботического генеза преимущественно основаны на модификации образа жизни, тогда как гиполипидемическая терапия остается прерогативой лиц с высоким и очень высоким риском (Berezin A., 2015). Тем не менее, достижение и удержание в ходе гиполипидемической терапии целевых или оптимальных уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС не-ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и, возможно, апо-В-липопротеинов и липопротеина (а) неопределенно долго является основным принципом успешности в предотвращении кардиоваскулярной смерти, связанной с атеротромботическими событиями у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска (Березин А.Е., 2015а; Berezin A., 2016). В этой системе ценностей статины являются наиболее изученным, самым назначаемым и зачастую наиболее эффективным в терапевтическом отношении классом гиполипидемических препаратов (Garcla-Gil M. et al., 2016).

Цель настоящего обзора — обозначить преимущества различных режимов гиполипидемической терапии с применением статинов с целью профилактики и лечения ССЗ, сфокусировав

внимание на аторвастатине как на наиболее часто назначаемом представителе этой группы лекарственных средств.

Определение кардиоваскулярного риска

Кардиоваскулярный риск определяется как кумулятивная вероятность возникновения кардиоваскулярных событий атеротромботического генеза, преимущественно фатальной ИБС и нефатального инфаркта миокарда (ИМ), на протяжении определенного временного периода, чаще 10 лет (Березин А.Е., 2015а; б). Хотя расчет величины риска при инициальном назначении гиполипидемической терапии является обязательным, многие рекомендации медицинских обществ с высоким уровнем репутации существенно различаются в этом отношении (Березин А.Е., 2014). Большинство действующих клинических рекомендаций используют три категории 10-летнего кардиоваскулярного риска: высокий, промежуточный и низкий риск (табл. 1).

В NCEP ATP III высокий риск определяется как риск развития ИБС в течение 10 лет, составляющий >20%, промежуточный — 5–20%, низкий — <5% (NCEP, 2002). Промежуточный риск дополнительно разделен на категории умеренно высокого (10–20%) и умеренного риска (>2 факторов риска или приблизительно 5–9%). Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) и Европейское общество атеросклероза (European Atherosclerosis Society — EAS) классифицируют риск по вероятности развития в течение 10 лет фатального ССЗ: очень высокий (>10%), высокий (5–10%), умеренный, или промежуточный (от 1 до <5%) и низкий риск (<1%) (Catarapo A.L. et al., 2011). Необходимо отметить, что высокий кардиоваскулярный риск, по классификации EAS/ESC, приблизительно соответствует 10-летнему кардиоваскулярному атеротромботическому риску в пределах 15–30%. В рекомендациях V объединенной специализированной рабочей группы ESC по профилактике ССЗ предложена аналогичная система оценки риска (Perk J. et al., 2013). В клинических рекомендациях Канадского общества атеросклероза категории кардиоваскулярного риска определяются с точки зрения риска развития фатальной и/или нефатальной ИБС в те-

Таблица 1. Рекомендации по стратификации пациентов в группы 10-летнего кардиоваскулярного риска, %

Категории кардиоваскулярного риска	NCEP ATP III	ESC/EAS (SCORE)	V Объединенная специализированная рабочая группа ESC	Канадские рекомендации по лечению дислипидемии	Японские рекомендации по лечению дислипидемии
Низкий	<5	<1	<1	<10	<0,5
Промежуточный (умеренный)	5–20	1–5	1–5	10–19	0,5–2,0
Умеренный	5–9	–	–	–	–
Умеренно высокий	10–20	–	–	–	–
Высокий	>20	5–10	5–10	>20	>2
Очень высокий	–	>10	>10	–	–

чение 10 лет следующим образом: высокий риск — $\geq 20\%$, промежуточный — $10-19\%$, низкий — $< 10\%$. Австралийские рекомендации определяют кардиоваскулярный риск как риск развития фатальной и/или нефатальной ИБС. При этом высокий риск составляет $> 15\%$ в течение 5 лет ($> 30\%$ в течение 10 лет); умеренный риск соответствует $10-15\%$ в течение 5 лет (приблизительно $20-30\%$ в течение 10 лет), низкий риск определен как $< 10\%$ в течение 5 лет (приблизительно $< 20\%$ в течение 10 лет). Клинические рекомендации Японского общества атеросклероза определяют три категории кардиоваскулярного риска как риска смерти от ИБС в течение 10 лет: высокий — $> 2,0\%$, умеренный — $0,5-2,0\%$, низкий — $< 0,5\%$ (Teramoto T. et al., 2013). В указаниях NCEP ATP III для стратификации пациентов в зависимости от риска развития тяжелых проявлений ИБС (ИМ и внезапная коронарная смерть) применяется Фремингемский алгоритм оценки риска (NCEP, 2002), а странах Европы чаще используют SCORE и несколко реке PROCAM (Assmann G. et al., 2007).

Эффективность гиполипидемической терапии статинами

В ходе многолетних рандомизированных клинических исследований установлено, что статины существенно (на $25-55\%$) снижают риск возникновения ССЗ атеросклеротромботического генеза (Traп J.N. et al., 2016; Leibowitz M. et al., 2017). Результаты метаанализа M.G. Silverman и соавторов (2016) показали, что носительский риск (ОР) для больших кардиоваскулярных событий (внезапная сердечная смерть и нефатальный ИМ) на 1 ммоль/л снижения ХС ЛПНП для терапии, основанной на приеме статинов, составлял $0,77$ (95% доверительный интервал (ДИ) $0,71-0,84$; $p < 0,001$) и $0,75$ (95% ДИ $0,66-0,86$; $p = 0,002$) для любой другой терапии, включая диетические ограничения, применение секвестрантов желчных кислот или эзетимиба. При этом добавление другого гиполипидемического препарата, в том числе фибратов, ниацина, ингибитора транспорта эстерифицированного протеина или антител против пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, к статинам в высокой дозе не приводило к снижению частоты возникновения атеротромботических событий даже при более глубоком снижении уровня ХС ЛПНП. Таким образом, статины, включая аторвастатин, являются препаратами выбора при первичной и вторичной профилактике кардиоваскулярных событий у пациентов высокого и очень высокого

рисков возникновения последних (табл. 2). При умеренном риске рекомендовано изменение образа жизни и отказ от вредных привычек. Необходимость применения гиполипидемических средств, включая статины, у пациентов с умеренным, в том числе умеренно высоким риском, остается предметом научной дискуссии. Схожее отношение и к лицам пожилого возраста (старше 65 лет), несмотря на то, что большинство калькуляторов кардиоваскулярного риска способны аппроксимировать величину риска пациентов до 80-летнего возраста (Hippisley-Cox J. et al., 2010). Тем не менее, в ряде рандомизированных исследований удалось продемонстрировать благоприятное влияние статинов в программах первичной и вторичной профилактики атеротромботических событий в популяции лиц пожилого возраста (Shepherd J. et al., 2002). В целом рекомендации по различным режимам гиполипидемической терапии в соответствии с мнением экспертов международного общества по атеросклерозу, приведены в табл. 3.

Общие правила назначения гиполипидемической терапии, включая статины, можно сформулировать следующим образом. Независимо от программы превенции (первичная или вторичная) снижение риска атеротромботических событий является атрибутом снижения уровня ХС ЛПНП. У пациентов с установленной ИБС желателно выбирать более агрессивную тактику применения статинов и менее консервативную стратегию профилактики. Статины в целом считаются безопасными лекарственными средствами, в связи с чем недостаточная гиполипидемическая терапия сопровождается более высоким риском, чем интенсивная стратегия. Если нельзя точно определить оптимальный уровень ХС ЛПНП, следует принять решение о том, должно ли снижение уровня ХС ЛПНП быть более или менее интенсивным.

Выбор стратегии применения статинов у пациентов с различными категориями кардиоваскулярного риска

В соответствии с действующими рекомендациями всем пациентам со стабильной ИБС, АГ, дислипидемией, имеющим высокий (> 5 и $< 10\%$ в течение 10 лет) и очень высокий кардиоваскулярный риск ($> 10\%$), показаны статины для достижения целевого уровня ХС ЛПНП $< 2,3$ и $1,8$ ммоль/л соответственно и/или снижение такового на $> 50\%$ от исходного, если целевой уровень не может быть достигнут. Кроме того, существует стратегия назначения статинов,

Таблица 2. Рекомендации по применению статинов у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска

Показание	Рекомендация	Ожидаемый эффект	Класс	Уровень
			доказа- тельства	доказа- тельства
Острый коронарный синдром/ИМ	Рекомендуется назначать статины в высокой дозе немедленно для вторичной профилактики кардиоваскулярных событий независимо от реваскуляризационных процедур	Снижение величины кардиоваскулярной и общей смерти Снижение потребности в повторных госпитализациях и повторных процедурах реваскуляризации	I	A
Стабильная ИБС	Рекомендуется назначать статины для вторичной профилактики	Снижение величины кардиоваскулярной и общей смерти	I	A
Микрососудистая (вазоспастическая) стенокардия	Рекомендуется назначать статины для вторичной профилактики	Снижение величины кардиоваскулярной и общей смерти	I	B
Дислипидемия	Рекомендуется назначать статины для первичной профилактики	Снижение кардиоваскулярных событий	I	A
АГ	Рекомендуется назначать статины для первичной профилактики	Снижение кардиоваскулярных событий	I	A
СД	Согласно текущим рекомендациям, пациенты с СД 1-го типа должны получать такую же терапию, направленную на снижение уровня ХС ЛПНП, как и пациенты с СД 2-го типа, при условии одинаковых профилей риска	Снижение кардиоваскулярных событий Снижение риска общей смерти	I	B
Диабетическая нефропатия	Рекомендуется всем пациентам назначить эзетимиб в сочетании со статинами при отсутствии противопоказаний	Предотвращение снижения скорости клубочковой фильтрации	I	A
		Снижение кардиоваскулярных событий	I	B

Здесь и далее: АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет.

Таблица 3. Рекомендации Международного общества по атеросклерозу (International Atherosclerosis Society – IAS) 2013 г. по назначению препаратов, снижающих уровень ХС, у пациентов различных уровней риска

Уровень риска (возраст до 80 лет)	Низкий ($< 15\%$)	Умеренный (15–29%)	Умеренно высокий (30–44%)	Высокий ($> 45\%$)
Интенсивность терапии	–	Умеренная	Умеренно высокая	Высокая
Специфическая терапия	Общие рекомендации касательно здоровья	Максимальное изменение образа жизни + препараты, снижающие уровень ХС, обычно статины (необязательно)	Максимальное изменение образа жизни + препараты, снижающие уровень ХС, обычно статины (рассмотреть)	Максимальное изменение образа жизни + препараты, снижающие уровень ХС, обычно статины (показано)

основанная на ожидаемом гиполлипидемическом эффекте (табл. 4). Согласно этим рекомендациям дополнительно к модификации образа жизни пациенты должны получать статины в умеренной или высокой дозе при отсутствии традиционных противопоказаний и побочных эффектов (Finkel J.B., Duffy D., 2015).

В соответствии с рекомендациями American College of Cardiology/American Heart Association с 2013 г. статины рекомендованы для четырех основных групп пациентов:

- взрослых лиц с клиническими признаками ИБС (без хронической сердечной недостаточности II–IV функционального класса или требующих диализа);
- взрослых лиц с ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л;
- взрослых больных СД в возрасте 40–75 лет с уровнем ХС ЛПНП 1,8–4,9 ммоль/л;
- взрослых лиц с 10-летним риском фатальной ИБС и уровнем ХС ЛПНП 1,8–4,9 ммоль/л (Stone N.J. et al., 2014).

Кроме того, статины рекомендованы всем пациентам с АГ высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска при наличии верифицированного атеросклероза или ≥ 3 состояний, как-то: мужской пол, возраст старше 55 лет, приверженность к курению, отношение общего ХС к ХС ЛПВП > 6 ед., микроальбуминурия/протеинурия, гипертрофия левого желудочка, отягощенный семейный анамнез по ранней ИБС, а также изменения на электрокардиограмме, расцененные как ишемические (Stone N.J. et al., 2014).

Статины призваны предотвратить возникновение и прогрессирование кардиоваскулярных событий и ИБС у пациентов с дислипидемией (Graham I.M., Catapano A.L., 2017). Согласно рекомендациям EAS/ESC 2011 г. для пациентов с низким и умеренным кардиоваскулярным риском целевыми уровнями ХС ЛПНП являются < 5 и < 3 ммоль/л соответственно. В то же время для лиц с более высокими категориями риска (высоким и очень высоким) EAS/ESC установлено более жесткие целевые уровни, а именно $< 2,3$ и $< 1,8$ ммоль/л соответственно. Необходимо отметить, что все пациенты с семейной гиперхолестеринемией рассматриваются как лица с очень высоким кардиоваскулярным риском и должны получать лечение статинами в соответствии с вышеизложенными общими правилами.

Для пациентов с документированным СД 2-го типа в сочетании с заболеваниями периферических артерий рекомендуется достичь снижения уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л или более чем на 50% от исходного.

Стратегия, основанная на комбинировании статина с эзетимбом, оказалась эффективной в отношении предотвращения кардиоваскулярных событий у пациентов с хронической болезнью почек, включая диабетическую нефропатию, тогда как эффективность монотерапии статинами для снижения риска у этой категории больных остается несколько сомнительной (Baigent C. et al., 2005; Mihaylova B. et al., 2012). Этот вывод касается, прежде всего, пациентов, получающих заместительную терапию диализом (Catapano A.L. et al., 2011). Вместе с тем положительный эффект интенсивной терапии статинами, направленной на снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с хроническими заболеваниями почек, продемонстрирован в ряде исследований и подтвержден в нескольких метаанализах (Baigent C. et al., 2011; Barylski M. et al., 2013; Hou W. et al., 2013). Отметим, что благоприятное влияние статинов на прогрессирование диабетической ретинопатии не установлено, хотя предполагается, что гиполлипидемическая терапия может оказать положительное влияние на снижение потребности в лазерных процедурах. Для пациентов с высоким риском возникновения СД (метаболический синдром, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность) статины можно назначать в более низких дозах (эквивалентны 10–20 мг аторва-

статина и 20–40 мг симвастатина), чем для пациентов с СД (Березин А.Е., 2013).

Клиническая фармакология аторвастатина

Аторвастатин представляет собой селективный конкурентный ингибитор фермента эндоплазматического ретикулула 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, которая катализирует в ключевом участке биохимического каскада синтез эндогенного ХС, конститутивно происходящего в гепатоците. 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 последующим 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 (ЛПОНП) плотности, апо-В-липопротеина, а также вариабельное повышение уровня ХС ЛПВП на фоне умеренного снижения содержания триглицеридов.

При этом интегральный гиполлипидемический эффект препарата носит выраженный дозозависимый характер. Так, суточная доза аторвастатина 10 мг способствует снижению циркулирующего уровня ХС ЛПНП приблизительно на 20–30%, а ее удвоение приводит к повышению гиполлипидемического эффекта на 10–15% (Weng T.C. et al., 2010). В целом аторвастатин в диапазоне доз 5–80 мг/сут способствует снижению уровня общего ХС на 22–42% и ХС ЛПНП — на 27–55% от исходного (Topol E.J., 2012).

Метаболизм аторвастатина осуществляется в печени под влиянием цитохрома P450 3A4с и связан с образованием орто- и парагидроксилированных производных, а также различных промежуточных продуктов β -окисления. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов. Аторвастатин деградирует в гепатоцитах с помощью системы цитохромов CYP 3A4. В связи с этим одновременное применение ингибиторов цитохрома P450, таких как эритромицин, флюконазол, кетоконазол, приводит к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Употребление грейпфрутового сока, также являющегося ингибитором P450 3A4, в объеме > 1000 мл/сут снижает интенсивность пресистемного метаболизма аторвастатина. 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. 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).

Плейотропные эффекты аторвастатина

Аторвастатин обладает достаточно широким спектром нелипидных эффектов, возникновение которых объясняется сопутствующей блокадой геранилгеранилтрансферазы, являющейся ключевым ферментом для синтеза селен-цистеинсодержащей tРНК. Последняя участвует в экспрессии многих мембранных рецепторов, трансдукции синтеза провоспалительных цитокинов, факторов свертывания крови, а также многих сигнальных молекул и пептидов (Березин А.Е., 2010). Все эти биохимические эффекты реализуются в антиишемический, ангиопозитивный, антиапоптозный, антиаритмический, антипролиферативный, антиагрегантный, противовоспалительный, антиопухольный и антиоксидантный потенциал, клиническое значение которого в настоящее время устанавливается и широко обсуждается. Существуют доказательства благо-

Таблица 4. Стратегия применения статинов для первичной и вторичной профилактики ССЗ в соответствии с рекомендациями NCEP ATP III

Суточная доза статина снижает уровень ХС ЛПНП на $> 50\%$ от исходного	Стратегии лечения статинами		Суточная доза статина снижает уровень ХС ЛПНП на $< 30\%$ от исходного, мг/сут
	Высокоинтенсивная	Умеренно интенсивная	
Аторвастатин		Аторвастатин 10–20	Симвастатин 10
Розувастатин 20–40		Розувастатин 5–10	Правастатин 10–20
		Симвастатин 20–40	Ловастатин 20
		Правастатин 40–80	Флувастатин 20–40
		Ловастатин 40	Питавастатин 1
		Флувастатин 80	

приятного влияния аторвастатина в отношении реверсии кардиального и васкулярного ремоделирования (Kanakaki A.I. et al., 2013), уменьшения выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (Koch C.G., 2012), потенцирования антигипертензивного эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II (Juncos L.I. et al., 2012), сохранения когнитивных способностей (Kurata T. et al., 2012).

Безопасность аторвастатина

Профиль безопасности аторвастатина достаточно высок. Среди ожидаемых побочных эффектов обычно отмечают гастроинтестинальные расстройства, кожную сыпь, утомляемость, общую слабость, снижение аппетита, асимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз. Частота нежелательных эффектов, требующих отмены (миопатия, миозит, рабдомиолиз), приближается к уровню плацебо.

Клиническая эффективность аторвастатина

К настоящему времени существует достаточно большое количество специально спланированных рандомизированных и постмаркетинговых клинических исследований, проведенных в различных популяциях пациентов, нуждающихся в гиполипидемической терапии с применением аторвастатина в широком диапазоне доз (от 10 мг/сут в монотерапии до 80 мг/сут — в монотерапии и комбинации с иными гиполипидемическими средствами). Препарат обладает доказанной эффективностью в отношении профилактики сердечно-сосудистых атеротромботических исходов и риска смерти от всех причин у пациентов с острой и хронической ИБС, АГ (в составе комбинированной терапии), СД, наследственной гиперхолестеринемией, включая ювенильные варианты (Березин А.Е., 2013). Применение препарата при первичной гиперхолестеринемии (гетерозиготная семейная и наследственная — тип IIa по Фредриксону), семейной гомозиготной гиперхолестеринемии, смешанной гиперлипидемии, для профилактики сосудистых осложнений (включая инсульт) у лиц с ИБС, атеросклерозом и факторами риска ИБС поддерживается ведущими мировыми агентствами, такими как Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration — FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (European Medical Agency — EMA).

Вазоклин-Дарница

В настоящее время в Украине появился доступный аторвастатин Вазоклин-Дарница с доказанной биоэквивалентностью по отношению к оригинальному препарату и производимый на высокотехнологических мощностях компании «Фармацевтическая фирма «Дарница» в полном соответствии с требованиями GMP (Good Manufactured Practice). Препарат представлен в двух основных дозировках (10 и 20 мг), что позволяет поддерживать любые временные режимы назначения (высоко-, средне- и низкоинтенсивные) у пациентов различных категорий риска при достаточно демократичной стоимости лечения. Фактически Вазоклин-Дарница в дозе 10 мг может быть назначен пациентам с АГ, ИБС и СД и уровнями ХС ЛПНП, отличающимися от целевого на <30% (выше целевого приблизительно на 1 ммоль/л ХС ЛПНП). В свою очередь, в дозе 20 мг препарат целесообразно назначать пациентам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском и уровнем ХС ЛПНП, отличающимся от целевого на 30–50% (выше целевого приблизительно на 1,2–1,5 ммоль/л ХС ЛПНП). Вазоклин-Дарница можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи с возможностью контроля за эффективностью и безопасностью через 4 нед после инициального назначения.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что в контексте профилактики возникновения ССЗ и смертности от них гиполипидемическая стратегия с применением статинов пользуется заслуженным уважением как доказавшая свою эффективность с помощью различных систем оценок, включая твердые клинические и суррогатные конечные точки, такие как смертность, выживаемость, частота госпитализаций и новых сердечно-сосудистых событий, качество жизни, а также с использованием критериев экономической целесообразности. Аторвастатин как один из наиболее назначаемых и изученных представителей класса, доказавший свою терапевти-

ческую эффективность во многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, занимает достойное место в программах первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов различных категорий риска и подходит для инициального выбора любой гиполипидемической стратегии.

Список использованной литературы

- Березин А.Е.** (2010) Клиническая липидология. Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий. МОРИОН, Киев, 448 с.
- Березин А.Е.** (2013) Потенциальные возможности аторвастатина в программах первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Укр. мед. часопис, 2: 83–90.
- Березин А.Е.** (2014) Биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в стратификации пациентов с ишемической болезнью сердца. Lambert Academic Publishing GmbH, Москва, 368 с.
- Березин А.Е.** (2015a) Биологические маркеры внезапной сердечной смерти. Часть 2. Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в стратификации пациентов с риском фатальных аритмий. Lambert Academic Publishing GmbH, Москва, 137 с.
- Березин А.Е.** (2015b) Биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 3. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров в стратификации пациентов с кардиометаболическим риском. Lambert Academic Publishing GmbH, Москва, 307 с.
- Assmann G., Schulte H., Cullen P., Seedorf U.** (2007) Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. Eur. J. Clin. Invest., 37(12): 925–932.
- 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.
- Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al.; SHARP Investigators** (2011) The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 377(9784): 2181–2192.
- Barylski M., Nikfar S., Mikhailidis D.P. et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group** (2013) Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy: A meta-analysis of 11 randomised controlled trials involving 21,295 participants. Pharmacol. Res., 72: 35–44.
- Berezin A.** (2015) Stable Coronary Artery Disease Patients: Different Practice Patterns in Everyday Clinical Situations. EBioMedicine, 2: 1576.
- Berezin A.** (2016) Biomarkers for cardiovascular risk in diabetic patients. Heart, 102: 1939–1941.
- Bruckert E., Ferrières J.** (2014) Evidence supporting primary prevention of cardiovascular diseases with statins: Gaps between updated clinical results and actual practice. Arch. Cardiovasc. Dis., 107(3): 188–200.
- Catapano A.L.** (2009) Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. Curr. Med. Res. Opin., 25(2): 431–447.
- Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. et al.; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS)** (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). Atherosclerosis, 217(1): 3–46.
- Finkel J.B., Duffy D.** (2013) ACC/AHA cholesterol treatment guideline: paradigm shifts in managing atherosclerotic cardiovascular disease risk. Trends Cardiovasc. Med., 25(4): 340–347.
- García-Gil M., Blanch J., Comas-Cufí M. et al.** (2016) Patterns of statin use and cholesterol goal attainment in a high-risk cardiovascular population: A retrospective study of primary care electronic medical records. J. Clin. Lipidol., 10(1): 134–142.
- Graham I.M., Catapano A.L.** (2017) Management of Dyslipidaemias in Europe and the USA: Same Evidence, Different Conclusions? Can We Find Common Ground? Curr. Cardiol. Rep., 19(6): 49.
- Hippisley-Cox J., Coupland C., Robson J., Brindle P.** (2010) Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using Q Research database. BMJ, 341: c6624.
- Hou W., Lv J., Perkovic V. et al.** (2013) Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Eur. Heart J., 34(24): 1807–1817.
- Juncos L.I., Juncos L.A., García N.H.** (2012) The antihypertensive actions of statins: modulation by salt intake. Am. J. Hypertens., 25(11): 1140–1148.
- Kanakaki A.I., Sarafidis P.A., Georgianos P. 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.
- Koch C.G.** (2012) Statin therapy. Curr. Pharm. Des., 18(38): 6284–6290.
- 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.

Leibowitz M., Cohen-Stavi C., Basu S., Balicer R.D. (2017) Targeting LDL Cholesterol: Beyond Absolute Goals Toward Personalized Risk. *Curr. Cardiol. Rep.*, 19(6): 52.

Lennernas H. (2003) Clinical Pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin. Pharmacokinet.*, 42: 1141–1160.

Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L. et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2012) The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380: 581–590.

National Cholesterol Education Program (NCEP) (2002) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*, 106: 143–421.

Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al.; Comitato per Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC (2013) 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). *G. Ital. Cardiol. (Rome)*, 14(5): 328–392.

Roger V.L. (2015) Cardiovascular diseases in populations: secular trends and contemporary challenges-Geoffrey Rose lecture, European Society of Cardiology meeting 2014. *Eur. Heart J.*, 36(32): 2142–2146.

Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al.; PROSPER study group (2002) PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 360: 1623–1630.

Silverman M.G., Ference B.A., Im K. et al. (2016) Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 316(12): 1289–1297.

Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2014) 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 63(25 Pt. B): 2889–2934.

Teramoto T., Sasaki J., Ishibashi S. et al. (2013) Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan – 2012 Version. *J. Atheroscler. Thromb.*, 20(6): 517–523.

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

Tran J.N., Kao T.C., Caglar T. et al. (2016) Impact of the 2013 Cholesterol Guideline on Patterns of Lipid-Lowering Treatment in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Diabetes After 1 Year. *J. Manag. Care Spec. Pharm.*, 22(8): 901–908.

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.

Роль статинів у сучасній стратегії лікування кардіоваскулярних захворювань: фокус на аторвастатин

О.С. Березін

Резюме. Огляд присвячено обговоренню ролі статинів у комбінованій терапії кардіоваскулярних захворювань. Оговорюються тактичні підходи щодо призначення різних стратегій гіполіпідемічної терапії. Наводяться дані щодо крупномасштабних рандомізованих досліджень, які стосуються місця, ролі та переваг аторвастатину у сучасному лікуванні кардіоваскулярних захворювань. Дискутуються терапевтичний потенціал і безпека стратегій, що ґрунтуються на застосуванні аторвастатину у пацієнтів із документованими кардіоваскулярними захворюваннями в поєднанні з різними коморбідними станами, що включають цукровий діабет, метаболічний синдром, хронічну хворобу нирок.

Ключові слова: кардіоваскулярні захворювання, дисліпідемія, гіполіпідемічна терапія, статини, аторвастатин.

The role of statins in contemporary treatment strategy of cardiovascular diseases: focus on atorvastatin

A.E. Berezin

Summary. The review is devoted to a discussion of the role of statins in the combined therapy of cardiovascular diseases. The several approaches toward different strategies of lipid lowering therapy are considered. The data of prospective randomized clinical trials regarding the role and advantage of statins in contemporary treatment of cardiovascular disease are reported. It is discussed the therapeutic efficacy and safety of lipid lowering strategies based on atorvastatin use in patients with established cardiovascular diseases with some co-morbidities, i.e. diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic kidney disease.

Key words: cardiovascular disease, dyslipidemia, lipid lowering therapy, statins, atorvastatin.

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич

69121, Запорожье, а/я 6323

Запорожский государственный медицинский университет,

кафедра внутренних болезней № 2

Получено 24.04.2017

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Предложена новая технология диагностики черепно-мозговой травмы

В клинических испытаниях, проведенных среди взрослых пациентов в одиннадцати госпиталях США, выявлено, что диагностическое устройство, функционирующее на основе алгоритмов электроэнцефалографии (ЭЭГ), способно оперативно и с достоверностью до 97% верифицировать наличие кровоизлияний при черепно-мозговой травме (ЧМТ), а также определить необходимость дальнейшей диагностики и соответствующего лечения.

В настоящее время большинство пациентов с ЧМТ назначают компьютерную томографию (КТ), однако в >90% случаев наличие структурных повреждений головного мозга (ГМ) не подтверждается. Согласно результатам нового исследования, опубликованным в издании «Academic emergency medicine» 31 марта 2017 г., работа нового устройства, описывающего характер электрической активности ГМ, основана на применении алгоритма, позволяющего диагностировать вероятность кровотечения в структурах ГМ. Такая специфика применения новой технологии может существенно повлиять на качество принятия клинических решений и, соответственно, уменьшить долю пациентов, которым действительно необходимо проведение КТ.

В исследовании участвовали 720 взрослых пациентов с диагностированной в течение 72 ч закрытой ЧМТ и оценкой по Шкале комы Глазго в 12–15 баллов. Помимо стандартного клинического исследования, всем им проведена ЭЭГ. В дальнейшем относи-

тельно указанной категории пациентов применен априорно разработанный контрольный алгоритм классификации на основе ЭЭГ. На этом основании проведена оценка необходимости назначения КТ, а показатели эффективности данного диагностического соответствия измеряли с учетом результатов КТ.

Результаты работы существенно расширяют возможности точной диагностики степени тяжести травм головы на ранних этапах. Новая технология, предоставляя врачам важную диагностическую информацию и облегчая принятие рутинных клинических решений, безусловно, не умаляет значимости КТ. При ЧМТ легкой степени, полученной в бою или на соревнованиях, описанная диагностическая технология упрощает принятие решения о необходимости срочной транспортировки пострадавшего с целью ускоренного оказания ему специализированной помощи. В ситуациях же стихийных бедствий, несчастных случаев с множеством пострадавших, данное устройство могло бы применяться в качестве инструмента сортировки пациентов, нуждающихся в незамедлительном исследовании с использованием КТ.

Johns Hopkins Medicine (2017) Quickly assessing brain bleeding in head injuries using new device. *Sci. Bull.*, Apr. 8 (<http://sciencebulletin.org/archives/12105.html>).

Hanley D., Pritchep L.S., Bazarian J. et al. (2017) Emergency department triage of traumatic head injury using a brain electrical activity biomarker: a Multisite Prospective Observational Validation Trial. *Acad. Emerg. Med.*, Feb. 8 [Epub. ahead of print].

Наталья Савельева-Кулик