

13. Steinbuhl SR, Bhatt DL, Brennan DM et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009; 150: 379–86.
14. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2) Suppl: e637S–e668S.
15. Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–30.
16. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795–801.
17. Abraham NS, Hartman C, Castillo D et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gas-troprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 323–32.
18. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
19. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–6.
20. Sung JJ, Lau JY, Ching JY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1–9.
21. Auythya E, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–18.
22. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal and anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33–9.
23. Damann HG. Gastroduodenal tolerability profile of low dose enteric coated ASA. *Gastroenter Int* 1998; 11 (205): 16.
24. Chan FK, Chung SC et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taken low dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967–73.
25. Petrucci RB, Petrucci G. Variability in the Responsiveness to Low-Dose Aspirin: Pharmacological and Disease-Related Mechanisms. *Thrombosis* 2012; doi:10.1155/2012/376721
26. Sagar K, Smyth M. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 21 (2): 383–92.
27. De Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clinical Pharmacology* 2001; 1 (1).
28. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46 (7–8): 803–9.
29. Endoa H, Sakaib E, Higurasib T. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Digestive and Liver Disease* 2012; 44: 833–8.
30. Баркаган З.С., Котовицкова С.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Южно-Рос. мед. журн.* 1999; 2–3: 38–43.
31. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адошина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *РМЖ*. 2009; 17 (8).
32. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013; 12 (3): 145–50.
33. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1593–9.
34. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232–5.
35. Grosser T, Fries S, Lawson J et al. Drug Resistance and Pseudoresistance: An Unintended Consequence of Enteric Coating Aspirin. *Circulation* 2012; 4; doi: 10.1161

Лечение кардиологического пациента: купирование симптомов или снижение сердечно-сосудистого риска

А.В.Руденко¹, Б.А.Руденко²

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва;

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная на сегодняшний день причина смертности среди пациентов как пожилого, так и трудоспособного возраста [1]. Уровень развития современной медицинской науки позволяет оказывать комплексное лечение при этой патологии: влияние на симптомы заболевания и разные механизмы развития атеросклероза (патогенетическое воздействие). Современные методы реваскуляризации (как хирургические, так и эндоваскулярные) достигли впечатляющих успехов как в улучшении качества жизни у пациентов с разной локализацией атеросклероза, так и продолжительности жизни (преимущественно у больных с тяжелыми формами ишемической болезни сердца – ИБС). Тем не менее ведущая роль в улучшении отдаленного прогноза (т.е. в увеличении продолжительности жизни) по-прежнему отводится медикаментозной первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Наиболее эффективным средством воздействия в этой области по праву является гиполипидемическая терапия **статинами** [1–4]. Усилия медицинской науки сосредоточены на поиске препаратов этой группы, способных достоверно улучшить отдаленный прогноз пациентов.

Еще совсем недавно лечение нарушений липидного обмена вызывало достаточно много разногласий. В метаанализе, опубликованном в 1992 г. в «British Medical

Journal», автор делает вывод о том, что «снижение концентрации холестерина (ХС) в сыворотке крови не снижает смертность, и маловероятно, чтобы это предотвращало ИБС» [5]. Спустя всего лишь 20 лет мы имеем большое количество рандомизированных контролируемых клинических исследований, доказывающих эффективность гиполипидемической терапии у разных категорий пациентов и с ИБС, и без нее. В настоящее время накоплены данные как по первичной, так и вторичной профилактике в группах высокого риска, включая больных артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), пациентов со стабильной ИБС, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) или инсульт, а также больных с сердечной недостаточностью [1–4, 33–35].

Согласно европейским рекомендациям по профилактике ССЗ в клинической практике 2012 г. *стратегия ведения пациента* определяется как функция суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) и концентрации ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови [6, 7].

Очень высокий риск определяется при наличии ССЗ, обусловленных атеросклерозом, выявленных инвазивными или неинвазивными методами; СД типа 1 и 2 с одним и более фактором ССР или поражением органов-мишеней; тяжелой хронической почечной недо-

статочности – ХПН (скорость клубочковой фильтрации – СКФ <30 мл/мин на 1,73 м²); при определенном по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) суммарном ССР ≥10% [7].

Высокий риск определяется у больных при выраженном одном факторе риска (семейная гиперлипидемия или АГ); СД типа 1 и 2 без факторов ССР и поражения органов-мишеней; ХПН средней тяжести (СКФ = 30–59 мл/мин на 1,73 м²); при определенном по SCORE риске ≥5% и <10%.

ССР оценивается как «средний» – при определении у пациента по SCORE риска от 1 до 5%.

Риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) расценивается как «низкий», если по SCORE риск <1%.

Одним из основных факторов, достоверно сопряженных с прогнозом у больных с разной степенью ССР, является концентрация в плазме крови ХС ЛПНП.

Согласно действующим рекомендациям **целевые значения концентрации ЛПНП** целесообразно достигать с учетом степени риска той или иной категории пациентов. Для группы очень высокого риска это <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); и/или в случае невозможности его достижения рекомендуется снизить уровень ХС ЛПНП на 50% от исходного значения. У пациентов из группы высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл).

Целевые уровни ХС ЛПНП в течение последних двух десятилетий неуклонно снижались. И сегодня уже требуются поистине действенные препараты, которые могут справиться с поставленной задачей. Фармакологический рынок предлагает сегодня широкий диапазон оригинальных и генерических статинов, выпускаемых в разных дозах, широком ценовом диапазоне и, что самое главное, имеющих различную эффективность. Для врача, который предпочитает лечить своих пациентов «на пять с плюсом», важно ориентироваться в этом множестве препаратов, чтобы использовать их в соответствии с поставленными целями. Главные цели лечения кардиологического пациента – продление жизни больного и снижение частоты ССО. Именно эти эффекты продемонстрировал оригинальный аторвастатин – препарат Липримар® («Пфайзер») в целом ряде крупных продолжительных исследований по первичной и вторичной профилактике ССЗ [3, 4, 8, 15, 16, 33–35]. Его широкое использование стало следствием доказанного снижения частоты ССО, что обусловлено эффективным гиполипидемическим действием при низкой частоте развития побочных эффектов.

Оригинальный аторвастатин в терапии пациентов с высоким и очень высоким риском ССО

В нашей статье мы хотели бы провести анализ последних данных применения препарата Липримар® как у пациентов очень высокого риска (в большинстве случаев с уже имеющейся ИБС – вторичная профилактика), так и больных высокого риска (без клинических проявлений ИБС – первичная профилактика).

Первичная профилактика

Сначала рассмотрим результаты применения Липримара у больных высокого ССР – без ИБС, т.е. с целью первичной профилактики. Одной из наиболее многочисленных категорий пациентов с высоким ССР в повседневной практике кардиолога являются больные АГ. Как правило, эти пациенты «отягощены» и другими факторами ССР, которые увеличивают вероятность развития у них серьезных осложнений. Именно такие пациенты с сочетанием АГ и трех или более факторов ССР составили группу наблюдения в исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) [15]. Назначение Липримара в дозе 10 мг дополнительно к гипотензивной терапии сопро-

вождалось снижением частоты развития нефатального инфаркта миокарда или смерти от ИБС на 36%, на 27% – частоты инсульта по сравнению с лечением АГ без назначения статинов. Исходная концентрация общего ХС была ≤6,5 ммоль/л, т.е. такая, когда врачи часто ограничиваются рекомендацией «пособлюдать диету». В то время как назначение 10 мг Липримара обеспечивает этим пациентам реальное снижение частоты ССО.

Очевидным является тот факт, что для лечения пациентов очень высокого риска необходима более агрессивная гиполипидемическая терапия. Пациенты из этой категории, как правило, имеют более высокий изначальный уровень ЛПНП по сравнению с больными высокого риска. Помимо этого для пациентов очень высокого риска, согласно действующим рекомендациям, установлены более низкие целевые значения ЛПНП. Безусловно, достижение целевых значений ЛПНП является одним из основных компонентов в снижении ССР у больных очень высокого риска. Чем тогда объяснить тот факт, что терапия Липримаром также эффективна в улучшении отдаленного прогноза и снижении ССР у больных с изначально низкими значениями ЛПНП? По данным метаанализа Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, который включал 26 исследований и 170 тыс. пациентов, снижение количества сердечно-сосудистых событий на фоне терапии Липримаром достоверно наблюдалось у больных, даже если изначальный уровень ХС ЛПНП был ниже, чем 2 ммоль/л [9]. Это имеет важное клиническое значение, поскольку наглядно иллюстрирует, что положительное влияние Липримара на отдаленный прогноз не исчерпывается достижением целевых значений ЛПНП.

Когда мы говорим об эффективности применения Липримара с целью снижения риска возникновения ССО, то не меньшую, а может быть, даже большую роль отводим его плейотропному – нелипидному действию. Способность уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции, тормозить миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, антитромботическое и выраженное противовоспалительное действие, снижение агрегации тромбоцитов на поверхности бляшки и усиление фибринолиза – это далеко не полный список механизмов, которые позволяют препятствовать атерогенезу, стабилизировать состояние атеросклеротической бляшки и в итоге снизить риск развития серьезных осложнений у пациента [10–14].

Пациенты с СД

Плейотропные положительные эффекты Липримара наиболее показательно были продемонстрированы в исследованиях, где этот препарат применялся у больных очень высокого риска с наличием СД. Для этой категории пациентов характерны: эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция, нарушение фибринолиза, повышение агрегации тромбоцитов, автономная нейропатия, токсический эффект гипергликемии, которые потенцируют атерогенез [21]. Нелипидные свойства Липримара позволяют противостоять большинству этих механизмов, снижая вероятность развития осложнений у данной категории больных высокого ССР [10–14].

Эффективность применения Липримара у пациентов с СД оценивалась в исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [16]. У 2838 больных, включенных в исследование, не было в анамнезе ССЗ, но имелся хотя бы один из следующих факторов риска и поражений органов-мишеней: АГ, курение, ретинопатия или альбуминурия. Пациенты были рандомизированы на группы с приемом аторвастатина 10 мг или плацебо. Столь низкая доза препарата объясняется тем, что включение в исследование было завершено в 2001 г., когда американские и европейские рекомендации предписывали снижать концентрацию ХС ЛПНП менее агрессивно, чем сейчас: целевой уровень составлял

100 мг/дл (2,59 ммоль/л) [17, 18]. Длительность наблюдения составила в среднем 3,9 года. Прием Липримара сопровождался снижением концентрации ЛПНП в среднем с 3,04 до 2,11 ммоль/л. Это было сопряжено с уменьшением количества случаев ОКС на 36%, реваскуляризации – на 31%, инсультов – на 48% и смерти – на 27%. Следует отметить, что достоверное улучшение прогноза пациентов с СД при применении Липримара было выявлено как у больных с исходно более высоким, так и более низким уровнем ЛПНП. Это позволяет сделать вывод о том, что концентрация ЛПНП не может служить единственным критерием для назначения статинов. Главный критерий – это уровень суммарного ССР пациента.

СД характеризуется особыми изменениями липидного спектра: гипертриглицеридемией, понижением концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и малыми плотными частицами ЛПНП [19, 20]. Конфигурация последних позволяет им легко проникать в субэндотелиальное пространство, что обеспечивает их повышенные атерогенные свойства. Таким образом, у пациентов с СД исходная невысокая концентрация ХС ЛПНП не означает низкий ССР, а уменьшение его содержания на фоне лечения малыми дозами статинов может быть недостаточно для максимального снижения повышенного риска развития ССО.

В исследование TNT (Treating to New Targets) были включены 10 тыс. больных со стабильной ИБС [8]. В основе этой работы лежала идея соотносить снижение риска ССО с уменьшением содержания ЛПНП при применении максимальной дозы Липримара 80 мг в сопоставлении с 10 мг. Пациенты наблюдались в среднем 4,9 года. Прием 10 мг аторвастатина в течение этого периода сопровождался снижением уровня ЛПНП в среднем до 101 мг/дл, а у пациентов, которые принимали 80 мг, средний уровень ЛПНП составил 77 мг/дл. Это было сопряжено со снижением количества смертельных исходов ИБС, инфарктов, реанимаций после остановки сердца и инсультов на 22%. Полученные данные позволяют рекомендовать длительный прием аторвастатина 80 мг/сут пациентам с ИБС с целью снижения у них риска ССО.

В субисследовании TNT CHD – DM (TNT in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes) изучалось влияние терапии Липримаром 80 мг у пациентов с СД типа 2 и ИБС на ССО по сравнению с дозой 10 мг [22]. Из 10 тыс. пациентов, включенных в TNT, 1501 изначально имел СД. Частота серьезных ССО в течение периода наблюдения у этих больных была выше, чем в остальной группе. Интенсивная гиполипидемическая терапия 80 мг аторвастатина в сутки у пациентов с ИБС и СД типа 2 снизила риск развития основных сердечно-сосудистых событий на 25% по сравнению с терапией аторвастатином в суточной дозе 10 мг.

Пациенты с метаболическим синдромом

Более широкое распространение в популяции, чем СД, имеет метаболический синдром (МС). Наличие этой патологии ассоциировано с увеличением риска ССО [23]. В табл. 1 приведены критерии для диагностики МС в соответствии с руководством Adult Treatment Panel III (АТР III) [24].

Сочетание трех из этих пяти критериев необходимо для диагностики МС. Изначально из 10 тыс. пациентов, включенных в TNT, более 1/2, а именно 5584, отвечали критериям МС [25]. Частота ССО в течение исследования у пациентов с МС была на 44% выше, чем у больных без этой патологии. Прием 80 мг Липримара у пациентов с МС сопровождался снижением количества осложнений на 29% по сравнению с теми, кто принимал 10 мг. Эти результаты имеют особое клиническое значение. Дело в том, что у пациентов с МС выявляются изменения липидного спектра, схожие с таковыми у больных СД [26]. Например, частицы ЛПНП также имеют малую плот-

Таблица 1. Критерии МС АТР III (2001 г.)

Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Мужчины >102 см Женщины >88 см
Триглицериды	≥150 мг/дл (1,69 ммоль/л)
ХС ЛПВП	Мужчины <40 мг/дл (1,29 ммоль/л) Женщины <50 мг/дл (1,04 ммоль/л)
Артериальное давление	≥130/≥85 мм рт. ст.
Глюкоза крови натощак	≥110 мг/дл (6,1 ммоль/л)

Таблица 2. Число пролеченных больных в течение 1 года на 1 случай побочного эффекта

	Осложнение, n	Смерть, n
Ацетилсалициловая кислота	Кровотечение, 248	2066
Липримар®	Рабдомиолиз, 10 000	–

ность. Таким образом, концентрация ХС ЛПНП может выглядеть относительно нормальной, но на самом деле ХС является весьма атерогенным. И агрессивное лечение аторвастатином в дозе 80 мг оказывается у пациентов с МС очень эффективным.

Рассмотрим некоторые другие подгруппы очень высокого риска

Пациенты с ИБС

Пациенты с ИБС, перенесшие операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), подвержены более высокому риску, поскольку в венозных сосудистых шунтах развивается диффузный атеросклероз [36]. Из 10 тыс. пациентов TNT 5347 перенесли ранее операции АКШ в среднем за 2 года до рандомизации [27]. Частота осложнений у этих пациентов в течение 5-летнего периода наблюдения была на 38% выше, чем у пациентов, не перенесших ранее операций. Однако это не означает, что инвазивное лечение увеличивает количество осложнений. Это показывает, что наличие в анамнезе операции АКШ определяет подгруппу высокого риска с тяжелыми формами коронарного атеросклероза. Среди пациентов, которые ранее подверглись данному оперативному вмешательству, 80 мг Липримара снизили частоту первичной конечной точки на 27% по сравнению с группой терапии 10 мг. Отдельно был проведен анализ необходимости в проведении повторной реваскуляризации во время наблюдения. Необходимо отметить, что повторные вмешательства у этой категории пациентов (как хирургические, так и эндоваскулярные) сопряжены с дополнительными техническими сложностями и повышенным периоперационным риском. Показатель повторной реваскуляризации не являлся составляющей первичной конечной точки. Тем не менее прием 80 мг Липримара у пациентов, перенесших АКШ, сопровождался снижением случаев повторной реваскуляризации на 30% по сравнению с терапией 10 мг. Необходимо отметить, что атеросклероз в аутовенозных шунтах обладает определенными особенностями по сравнению с нативным руслом: диффузный характер распространения, большой объем атероматозных масс, склонность к агрессивному течению и тромботическим осложнениям вследствие тонкости фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки. Таким образом, пациенты, ранее перенесшие операцию АКШ, являются одной из групп, где следует ожидать выраженную эффективность от лечения высокими дозами аторвастатина.

В исследовании TNT отдельно проведен анализ результатов разных режимов терапии у пациентов, ранее перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Таких больных было 2718 в группе приема 10 мг Липримара и 2688 – в группе приема 80 мг [28]. Снижение частоты ССО при терапии максимальной дозой атор-

вастатина составило 21% по сравнению с эффектом приема 10 мг. При анализе необходимости проведения повторной реваскуляризации в течение всего периода наблюдения было выявлено, что прием 80 мг Липримара у пациентов после ангиопластики сопровождается достоверным снижением потребности в инвазивном лечении на 27% по сравнению с аналогичным показателем на фоне приема 10 мг аторвастатина. Подобные результаты можно также объяснить плейотропными эффектами препарата, выражающимися в антипролиферативной активности гладкомышечной ткани и уменьшении формирования неointимы в области дилатации и имплантации стента.

Пациенты с ХПН

Другая группа очень высокого риска – это пациенты с ХПН, показателем СКФ ниже 60 мл/мин на 1,73 м². Около 3 тыс. пациентов в TNT соответствовали этому критерию [29]. Частота развития ССО у пациентов с ХПН была на 32% больше, чем при сохраненной функции почек. Группа пациентов с исходно сниженной СКФ, принимавшая 80 мг Липримара, имела лучший прогноз по сравнению с группой, принимавшей 10 мг. Назначение максимальной дозы аторвастатина у пациентов с ХПН и ИБС сопровождалось снижением риска развития ССО на 15% по сравнению с терапией 10 мг.

Подводя итог проведенному анализу последних исследований, можно утверждать, что лечение Липримаром в дозе 80 мг/сут по сравнению с дозой 10 мг позволяет предотвратить дополнительно 34 серьезных ССО на каждую 1 тыс. пациентов со стабильной ИБС, пролеченных в течение 5 лет [8]. Таким образом, если огромное число пациентов очень высокого ССР, наблюдающихся амбулаторно у врачей поликлинического звена, будут получать эту эффективную терапию, результатом станет реальное снижение частоты серьезных ССО.

Оптимальные сроки назначения гиполипидемического лечения

Очень важно уметь распознать пациентов, у которых лечение аторвастатином в более агрессивной дозе позволит реально повлиять на их прогноз. Если это больной очень высокого ССР, не нужно дожидаться развития у него инфаркта миокарда или инсульта, чтобы начать интенсивное лечение.

Естественный вопрос врача: в течение какого периода времени можно назначать пациенту очень высокого ССР 80 мг Липримара? Ответить на этот вопрос помогут данные, полученные в исследовании TNT. Пациенты в группе наблюдения получали это лечение на протяжении почти 5 лет. Замечательно, что разница количества ССО на терапии 10 и 80 мг прогрессивно увеличивалась. Вполне логично предположить, что «чем дольше, тем – лучше». Следовательно, чем дольше пациент с ИБС принимает 80 мг Липримара, тем это лучше для его прогноза.

Серьезным ограничением при назначении статинов в амбулаторной практике является опасение развития побочных эффектов, проявляющееся как со стороны врачей, так и со стороны пациентов. Говоря о безопасности применения аторвастатина, хочется привести сравнительные данные о вероятности возникновения осложнений на фоне лечения ацетилсалициловой кислотой и терапии Липримаром в исследовании TNT (табл. 2) [8, 30].

Как мы видим, вероятность развития выраженного рабдомиолиза при применении Липримара – 1 случай на 10 тыс. пролеченных в течение 1 года больных. Это почти в 40 раз (!) меньше, чем частота возникновения жизнеугрожающих кровотечений на фоне применения ацетилсалициловой кислоты. Таким образом, терапия оригинальным аторвастатином значительно безопаснее профилактического приема аце-

тилсалициловой кислоты, а страх перед развитием побочных эффектов неоправданно преувеличен.

На сегодняшний день имеются данные клинических исследований по изучению дозы Липримара 80 мг почти у 20 тыс. пациентов. Это самая представительная база данных из всех, полученных в результате клинических исследований любой дозы любого статина. Большинство пациентов получали 80 мг аторвастатина в течение 4–5 лет. Именно поэтому безопасность применения данной терапии имеет серьезную доказательную платформу [8, 31, 32, 35]. Частота возникновения побочных эффектов на фоне применения Липримара 80 мг не имеет принципиального отличия по сравнению с дозой 10 мг: миалгии возникают в 1,5 и 1,4% случаев соответственно. Увеличение уровня трансaminaз выше трех верхних границ нормы (ВГН) встречается у 0,1% пациентов при приеме 10 мг и 0,6% – при приеме 80 мг Липримара [31]. При этом значимого повышения концентрации креатинфосфокиназы более 10 ВГН не возникло ни у одного больного (!) из 10 тыс. пролеченных аторвастатином в течение 5 лет в исследовании TNT [8].

Заключение

Хочется предостеречь коллег от экстраполирования позитивных эффектов Липримара, продемонстрированных в многочисленных исследованиях, на все статины. Не исключено, что подобные благотворные влияния на выживаемость пациентов будут прослежены и при применении генерических препаратов аторвастатина. Однако в настоящее время такие данные отсутствуют. Если при лечении пациента врач ставит своей целью снижение концентрации ХС ЛПНП в плазме крови, то возможно, доктор будет использовать разные оригинальные и генерические гиполипидемические препараты. Однако когда необходимо назначить терапию, реально улучшающую выживаемость больных и снижающую риск ССО, то наиболее оправданным будет назначение оригинального аторвастатина в адекватных дозах.

Литература

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125 (1): e2–e220.
2. Koren MJ, Hummingbake DB. ALLIANCE Investigators. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease Treated Aggressively in Lipid-Lowering Disease Management Clinics The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772–9.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. For the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
5. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992; 305 (6844): 15–9.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. 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* 2012; 33 (13):1635–701.
7. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. 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* 2011; 217 (Suppl. 1): 1–44.
8. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Aggressive LDL-C lowering provides. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
9. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
10. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001; 88 (11): 1306–7.
11. Nègre-Aminou P, Van Vliet AK, Van Erck M et al. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA

- reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345 (3): 259–68.
12. Tannous M, Cheung R, Vignini A, Mutus B. Atorvastatin increases eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemostasis* 1999; 82 (5): 1390–4.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
14. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. *Clin Ther* 2008; 30 (12): 2298–313.
15. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
16. Colbourn HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
18. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.
19. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
20. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A et al. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *Br Med J* 1989; 299: 1127–31.
21. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003; 139 (10): 824–34.
22. Shepberd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes. The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–6.
23. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287 (3): 356–9.
24. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486–97.
25. Deedwania P, Barter P, Carmena R et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368 (9539): 919–28.
26. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44: 1232–8.
27. Shab SJ, Waters DD, Barter P et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (20): 1938–43.
28. Johnson C, Waters DD, DeMicco DA et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol* 2008; 102 (10): 1312–7.
29. Shepberd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (15): 1448–54.
30. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295 (3): 306–13.
31. Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006; 97 (1): 61–7.
32. Waters DD. Clinical insights from the Treating to New Targets trial. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51 (6): 487–502.
33. Pasceri V, Patti G, Nusca A et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110 (6): 674–8.
34. Patti G, Pasceri V, Colonna G et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (12): 1272–8.
35. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
36. Chen L, Theroux P, Lesperance J et al. Angiographic features of vein grafts versus ungrafted coronary arteries in patients with unstable angina and previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1493–9.

Профилактика и терапия сердечно-сосудистых заболеваний: место ацетилсалициловой кислоты

А.М.Щикота, А.А.Ялымов, Г.Г.Шехян, Е.И.Леонова, В.С.Задонченко
ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический институт им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Атеротромбоз – это системное заболевание, поражающее артерии различной локализации, в том числе коронарные, церебральные, мезентериальные, почечные и периферические. Последствия атеротромбоза обуславливают высокую заболеваемость и смертность населения. Например, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь относятся в развитых странах к ведущим причинам смерти, вызывая до 45% летальных исходов [1, 2].

В США новое или рецидивирующее сердечное событие ежегодно развивается у 1,1 млн человек, инсульт – у 600–750 тыс. Прямые и непрямые затраты, связанные только с ИБС и инсультом, составляют в стране 146,2 млрд дол. США в год. При этом у пациента с одной клинической манифестацией атеротромбоза существует высокий риск рецидива или тромбоза в другом сосудистом бассейне [1–4, 9, 11].

Основной причиной развития атеротромбоза являются тромбоциты. В местах повреждения сосудистой стенки происходит их адгезия к обнаженному субэндотелию. Этот процесс обусловлен взаимодействием коллагена, фактора Виллебранда и фибриногена с соответствующими рецепторами на тромбоцитах – интегрином $\alpha_2\beta_1$, гликопротеином (ГП) Ib-IX и интегрином $\alpha_5\beta_1$. Наблюдающаяся при этом усиленная секреция различных веществ (аденозиндифосфат – АДФ, тромбоцитарный фактор роста, фибриноген, тромбоксан A_2) способствует вовлечению в адгезию других тромбоцитов и экспрессии на их поверхности рецепторов для фибриногена – P1b/IIIa гликопротеиновых рецепторов (ГПР). Последние связываются с фибриногеном, что приводит к образованию фибриногеновых «мостиков» между кровяными пластинками, которые в сочетании с образующимся фибрино-