

Вторичная профилактика ишемической болезни сердца в клинической практике врача: выбор терапии

М.Г. Бубнова

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Secondary prevention of coronary heart disease in clinical practice: choosing the treatment

M.G. Bubnova

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

В обзоре изложены основные принципы вторичной профилактики ишемической болезни сердца. Обозначена важность применения для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений как немедикаментозных воздействий – коррекция факторов риска, связанных с образом жизни, так и медикаментозных средств. Основу медикаментозной терапии составляют классы препаратов с доказанной профилактической эффективностью: статины и антиагреганты (обязательные компоненты), а также β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (по показаниям).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, статины.

This review presents the main principles of secondary prevention of coronary heart disease. The importance of both non-pharmaceutical (lifestyle risk factor correction) and pharmaceutical approaches to cardiovascular risk reduction is emphasized. The pharmaceutical treatment is based on the medications with proved effectiveness: statins and anti-aggregants for all patients, beta-adrenoblockers and ACE inhibitors if indicated.

Key words: Coronary heart disease, secondary prevention, statins.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности населения большинства стран мира и России. ИБС, основная причина которой атеросклероз коронарных артерий (КА), проявляется множеством клинических форм: стабильной, нестабильной (прогрессирующей) или вазоспастической стенокардией (вариант Принцметала), инфарктом миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Следствием ИБС может быть внезапная смерть (ВС).

К значимым факторам риска (ФР) развития атеросклероза и ИБС относят: артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию (ГХС), курение, сахарный диабет (СД), наследственную предрасположенность, низкую физическую активность (ФА), ожирение. Перечисленные ФР, в первую очередь, воздействуют на сосудистую стенку, повреждают ее эндотелий, и тем самым запускают процессы окислительного стресса (ОС), асептического воспаления, миграции и пролиферации гладкомышечных

клеток (ГМК) с последующим образованием атеросклеротических бляшек (АБ). Разрыв АБ ведет к тромбозу КА и различным осложнениям.

При лечении больного, страдающего ИБС, следует решать не только чисто “симптоматические” задачи (профилактика приступов стенокардии, устранение болевого синдрома), но и проблемы стратегического плана в рамках программы вторичной профилактики. Основные цели вторичной профилактики ИБС: предотвращение преждевременной смерти, торможение прогрессирования коронарного атеросклероза и возможно его регресс, предупреждение клинических осложнений и обострений болезни, уменьшение частоты и сроков госпитализации, а в конечном итоге – увеличение продолжительности качественной жизни больного.

Снижение смертности при ИБС в странах Западной Европы в свое время было достигнуто благодаря реализации двух важных направлений: (1) активному привлечению большинства населения к стандартным мерам модификации образа жизни:

© Бубнова М.Г., 2009
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М.Г. – в.н.с. лаборатории сочетанной патологии].

отказ от курения, диета, повышение ФА; (2) за счет широкого внедрения в клиническую практику прогрессивных и эффективных методов лечения, включая тромболитическую терапию (ТЛТ), транслюминальную баллонную ангиопластику (ТЛБА) и стентирование КА, фармакотерапию препаратами нового поколения (антиагреганты, статины и др.).

Критерием эффективности профилактических мероприятий в повседневной клинической практике могут служить целевые уровни показателей, вовлеченных в атеротромбогенез. Эти целевые значения устанавливаются на основании результатов крупных, рандомизированных, эпидемиологических и клинических исследований и сопряжены с наименьшим риском развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессирования ИБС (таблица 1) [1-3].

Немедикаментозный компонент вторичной профилактики

Курение. Всем курильщикам следует рекомендовать бросить курить. Отказ от курения сопровождается снижением уровня атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и заметным повышением концентрации антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) уже через 1 мес. [3]. Отказ от курения в течение не менее 2 лет у больного ИБС снижает риск коронарной смерти на 36% и нефатального ИМ на 32%. Помимо активного курения, внимание следует уделять пассивному курению.

Врач должен убедить больного прекратить любую форму курения, используя для этого все необходимые аргументы. В настоящее время разработан алгоритм ведения курильщиков, который поможет врачу и пациенту справиться с нелегкой задачей отвыкания от пристрастия к табаку. Алгоритм включает следующие 5 принципов: опрос любого, обратившегося к врачу в отношении курения; оценка степени привыкания и готовности больного к отказу от вредной привычки; убедительная аргументация вредности привычки и настойчивый совет прекратить курение; врачебная помощь, включающая никотин-заместительную терапию или фармакологические средства; длительный контроль, предполагающий специально спланированные посещения врача больным-курильщиком.

Питание. У больных ИБС антиатеросклеротическая диета должна стать обязательным компонентом всех лечебно-профилактических мероприятий [3,4]. В питании рекомендуется ограничить потребление продуктов животного происхождения, богатых ХС и насыщенными жирами. В пище очень важно заменить животный жир растительным, поскольку последний богат антиатерогенными ненасыщенными жирными кислотами (НЖК).

Установлено, что полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) существенно снижают уровни тригли-

церидов (ТГ), артериального давления (АД), склонность к тромбообразованию и улучшают функцию эндотелия. Вероятность прогрессирования коронарной болезни сердца (КБС) снижается на 15% при потреблении рыбы 1 раз в нед., на 23% – при потреблении рыбы 2-4 раза в нед. и на 38% – при потреблении рыбы ≥ 5 раз в нед. Для профилактики повторного ИМ рекомендуется потреблять ω -3 ПНЖК 1 г/сут.

Другой важный принцип антиатеросклеротического питания – увеличение потребления продуктов растительного происхождения, способных связывать и выводить ХС из организма. В данном случае речь идет об увеличении потребления овощей и фруктов, которых так не хватает в рационе россиян.

Масса тела. Правильное питание позволяет держать под контролем массу тела (МТ) и предупреждать развитие абдоминального ожирения (АО) – одного из лучших индикаторов кардиоваскулярного риска (КВР) [5]. Результаты патоморфологического исследования с анализом 1260 случаев показали, что выраженный коронарный атеросклероз у лиц с толщиной абдоминальной жировой складки > 3 см встречался в 2 раза чаще, чем у тех, у кого эта складка была меньше [6]. В другом исследовании обнаружено, что прибавка веса на 5-8 кг увеличивала риск развития ИМ и смерти от ИБС на 25% [7]. Согласно рекомендациям Американской кардиологической коллегии (АКК) и Американской ассоциации сердца (ААС) у больных ИБС индекс МТ (ИМТ) и окружность талии (ОТ) (показатель АО) должны оцениваться регулярно [2].

Наилучший клинический эффект у больного ИБС можно ожидать при сочетании соблюдения антиатеросклеротической диеты с повышением ФА.

Физическая активность. Всем больным ИБС следует рекомендовать наращивать ФА (таблица 1). У всех пациентов необходимо оценивать переносимость физических нагрузок (ФН) по анамнезу и/или результатам проб с ФН для выработки приемлемых индивидуальных рекомендаций. Больному ИБС необходимо настойчиво советовать увеличить ФА в повседневной жизни. Для длительных тренировок лучше выбирать ФН умеренной интенсивности (до 60% от индивидуальной пороговой ФН). Работами сотрудников ГНИЦ ПМ показано, что только динамические ФН умеренной интенсивности, в отличие от нагрузок высокой интенсивности, вызывают в липид-транспортной системе изменения липид-корректирующего характера, сопряженные с антикоагуляционными сдвигами и улучшением функциональной активности эндотелия сосудов [8-10]. В настоящее время определены положительные клинические эффекты ФН умеренной интенсивности, выражающиеся в улучшении клинического течения ИБС и снижении риска осложнений:

общей смертности на 24%, смертности от ИБС на 20-25% и торможении прогрессирования атеросклероза в КА.

Медикаментозный компонент вторичной профилактики

Основу медикаментозного лечения больного ИБС с целью вторичной профилактики составляют группы препаратов, препятствующие развитию ССО, реально улучшающие прогноз и качество жизни. К обязательным средствам, назначаемым всем больным ИБС, (при отсутствии противопоказаний) относят антитромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) и гиполипидемические (в первую очередь – статины) препараты, а также средства, назначаемые по показаниям: β-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

Применение перечисленных групп препаратов позволяет в полной мере осуществлять у больного ИБС лечебные воздействия: вазопротекцию, кардиопротекцию, противоатеросклеротическую и антитромботическую защиты.

Антитромбоцитарные средства. Терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) является стандартным дополнением к схеме лечения и вторичной профилактики ИБС. При отсутствии противопоказаний АСК назначают всем больным с подтвержденной ИБС (пожизненно), особенно после перенесенного ИМ и в оптимальной дозе 75-150 мг/сут. (средняя доза 100 мг/сут., согласно рекомендации АКК/АСС 75-162 мг/сут.). Вторичная профилактика посредством АСК, например, после перенесенного ИМ уменьшает риск смерти на 25%.

У больных, не переносящих Аспирин, альтернативным препаратом является клопидогрел в дозе 75 мг/сут., который больные принимают неопределенно долго. Клопидогрел рекомендовано назначать для профилактики тромбоза всем больным, перенесшим ТЛБА со стентированием КА, в поддерживающей дозе 75 мг/сут. 1 раз в сут. [11].

Больным ИБС после ТЛБА (со стентированием) и/или остро коронарного синдрома (ОКС) для предотвращения коронарных событий, тромбоза и рестеноза стента рекомендуется двойная антитромбоцитарная защита – совместное применение Аспирина и клопидогрела на определенные сроки и при тщательном наблюдении за пациентом [11]:

- после имплантации стента, покрытого лекарством, по крайней мере, 12 мес. (результаты исследований показали, что при отсутствии кровотечений и других противопоказаний терапия может быть продолжена и после 12 мес., однако ее длительность не определена);
- после имплантации “обнаженного” металлического стента, минимум 1 мес., но лучше 12 мес.;
- после ИС и ИМ без подъема сегмента ST – до 9 мес.;

- после ИМ с подъемом сегмента ST – до 12 мес.

Результаты регистра PREMIER (PREterax in albuminuria regression) 2006г, показали, что досрочная отмена рекомендованного приема клопидогрела после установки стентов, выделяющих лекарства, существенно ухудшает их выживаемость [12]. В этой связи в рекомендациях АКК/АСС 2007 внимание привлечено к потенциальным рискам преждевременного прекращения приема комбинированной антитромбоцитарной терапии (Аспирин + клопидогрел) [11]. У больных хронической ИБС использование двойной комбинации не показано.

Контроль АД. Контроль за уровнем артериального давления (АД) у больных ИБС – важная составляющая программ вторичной профилактики [2,13]. Польза снижения повышенного АД обусловлена уменьшением риска развития смертельного и несмертельного мозгового инсульта (МИ) на 42%, всех ССО на 14%, смертности от ССЗ на 21% и от всех причин на 14% [14]. У больных ИБС назначение антигипертензивных препаратов (АГП) с целью уменьшения прогрессирования заболевания рационально уже при высоком нормальном уровне АД (130-139/85-89 мм рт.ст.). При достижении целевого уровня АД < 130/80 мм рт.ст. (насколько это переносимо больным) у больных ИБС необходимо учитывать нижнюю границу снижения АД до 70 мм рт.ст. Снижать уровень диастолического АД особенно < 60 мм рт.ст. не следует из-за неблагоприятного прогноза развития ишемии миокарда [15,16].

Также следует помнить, что целевые уровни АД у больных ИБС следует достигать не сразу, а в течение нескольких недель.

У больных ИБС выбор в пользу того или иного класса АГП зависит от наличия стенокардии, ИМ в анамнезе, признаков дисфункции левого желудочка (ЛЖ) или симптомов СН. При комбинации ИБС с АГ исходно начинают β-АБ и/или ИАПФ, добавляя при необходимости другие препараты, например, тиазидные диуретики.

β-адреноблокаторы. Назначаются (при отсутствии противопоказаний) на неопределенно длительный период всем пациентам, перенесшим ИМ/ОКС или имеющим дисфункцию ЛЖ без и с признаками СН. Следует рассматривать возможности постоянной терапии у всех других пациентов с ИБС со стабильной стенокардией или АГ, или нарушениями ритма сердца. Цель их назначения – улучшение прогноза больного ИБС, т. е. выполнение основной задачи вторичной профилактики. Особенно показано назначение β-АБ всем больным, перенесшим ИМ.

Доказано, что назначение пациенту β-АБ после ИМ снижает риск сердечно-сосудистой смерти или развития повторного ИМ на 30% [2]. β-АБ эффективны в уменьшении болей и ишемии миокарда у больных ИБС, что позволяет рассматривать их в качестве препаратов первого выбора в таких

Достижение целевых значений ФР у больных ИБС

ФР	Целевые значения
Курение	Отказаться от курения и избегать пребывания в условиях пассивного курения как дома, так и на работе
Диета	- уменьшить потребление продуктов, богатых НЖК (<7%), транс-жирными кислотами (<1%), ХС (<200 мг в день) - оптимальна «Средиземноморская» диета, богатая овощами, фруктами, рыбой, хлебом
ФА	- по 30-60 мин. 7 дней в нед. (минимум 5 дней в нед.); - аэробные ФН умеренной интенсивности хотя бы 30 мин. в большинство дней нед., предпочтительно ежедневно, например, быстрая ходьба; - дополнительное увеличение повседневной ФА (ходьба во время перерыва, работа по дому, садовничество) - в меньшей степени обоснована рекомендация по физическим упражнениям с утяжелением 2 раза в нед. (но не противопоказана)
ИМТ	< 25 кг/м ²
АД	< 130/80 мм рт.ст., если возможно
Липиды и ЛП крови	ОХС < 4,5 ммоль/л, лучше < 4 ммоль/л, ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л, лучше < 1,8 ммоль/л
Глюкоза	< 6 ммоль/л (110 мг/дл) и HbA1c < 6,5%, если возможно

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин.

ситуациях. При этом для получения полного антиангинального и антиишемического эффектов дозу β-АБ титруют до максимально возможной, учитывая необходимость 24-часовой защиты от ишемии.

Для больных ИБС более оптимальным в рутинной клинической практике является назначение селективных β-АБ (без внутренней симпатомиметической активности) с доказанным терапевтическим и, возможно, с антиатеросклеротическим влиянием. Установлено, что врачи не всегда правильно используют этот ценный класс препаратов в лечении больных ИБС. Были проанализированы основные врачебные ошибки при назначении β-АБ в клинической практике [17]. Среди главных выделяют: использование малых доз препаратов, назначение их реже, чем нужно, и отмену препаратов при снижении частоты сердечных сокращений в покое до 65 уд./мин.

Ингибиторы АПФ. Этот класс препаратов рекомендуется назначать больным ИБС на неопределенно долгий период времени при фракции выброса (ФВ) ЛЖ ≤ 40%, наличии клинических признаков СН, после перенесенного ИМ, а также при сопутствующей патологии (АГ, СД, хронические заболевания почек) даже при сохраненной функции ЛЖ. Среди благоприятных эффектов ИАПФ в данной ситуации выделяют снижение смертности, частоты повторных госпитализаций и прогрессирования СН.

К настоящему времени результатами исследований HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation Study) и EUROPA (European trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease study) обоснована клиническая целесообразность назначения рамиприла и периндоприла больным стабильной стенокардией и с подтвержденным диагнозом ИБС без СН [18,19].

Контроль гликемии. Наличие СД у больного ИБС повышает риск ССО, рестенозирования после эндоваскулярных вмешательств на КА. Поэтому

одной из задач в лечении больных ИБС является выявление латентных нарушений углеводного обмена и их последующая коррекция. Для оценки глюкозаметаболического статуса – по синдрому нарушенной толерантности к углеводам (НТГ) или СД, всем больным ИБС согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), 2006 следует регулярно контролировать уровень глюкозы в крови и проводить стандартный тест на толерантность с 75 г глюкозы (ТТГ) [3]. Предполагают, что это повысит эффективность лечения и управления КВР больного ИБС.

Контроль липемии. Поскольку непосредственной причиной ИБС служит поражение КА атеросклерозом, то естественно, одна из важнейших задач вторичной профилактики – контроль уровня липидов и липопротеидов (ЛП) в крови посредством гиполипидемических средств. Известно, что у 30% больных ИБС признаки коронарного атеросклероза обнаруживают при нормальном уровне общего ХС (ОХС) в крови. Поэтому у больных ИБС надо стремиться к более тонкому анализу изменений в липидном спектре крови в условиях провокационных тестов, например, в условиях однократного теста с жировой нагрузкой (ТЖН).

Было показано, что у больных ИБС, не принимающих гиполипидемические препараты и имеющих исходно низкие уровни ОХС (3,5 ммоль/л) и ХС ЛНП (1,9 ммоль/л), после перорального ТЖН (в виде приема 20% сливок) диагностировали скрытую постпрандиальную дислипидемию (ДЛП) [20]. Такая постпрандиальная ДЛП у больных ИБС сопряжена с “синдромом нарушенной толерантности липид-транспортной системы к пищевым жирам” и требует активного медикаментозного лечения. Сегодня доказано, что высокий уровень в плазме крови ТГ после приема пищи вследствие нарушений метаболизма и катаболизма ремнантов хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), является показателем повышенного риска

Таблица 2

Подходы к применению гиполипидемических препаратов у больных ИБС с учетом уровня липидов в крови

Уровни липидов, ммоль/л	Препараты
ХС ЛНП $\geq 2,6$	<i>Первично:</i> начать терапию статином в оптимальной дозе; рекомендуемая интенсивность терапии – первоначальное снижение уровня ХС ЛНП на 30-40%; <i>далее</i> при недостаточном гипохолестеринемическом эффекте: – титрование дозы статина до максимально разрешенной к применению, т. е. терапия высокими дозами – или комбинация с другими классами препаратов, например, с эзетимибом 10 мг
1,8-2,6	Начать терапию статином в оптимальной дозе;
<1,8	Дополнительного снижения ХС ЛНП не требуется; пациент принимает прежнюю дозу статина.
ТГ 2,28-5,7	<i>Первично:</i> снижать уровень ХС ЛНП до целевого уровня с помощью статинов; <i>далее</i> при недостаточном влиянии на ТГ добавить никотиновую кислоту или фибраты* (можно рассмотреть присоединение к терапии ω -3-ПНЖК в дозе 2-3 г/сут.) При коррекции ГТГ ориентироваться на уровень ХС не-ЛВП** в крови
$\geq 5,7$	<i>Первично:</i> снижение уровня ТГ посредством никотиновой кислоты или фибратов с целью уменьшения риска панкреатита Терапия этими классами препаратов должна быть начата до начала терапии, снижающей ХС ЛНП. <i>далее</i> присоединение статина для достижения целевого уровня ХС ЛНП. При коррекции ГТГ ориентироваться на уровень ХС не-ЛВП* в крови
ХС ЛВП <1,0	<i>Первично:</i> снижать уровень ХС ЛНП до целевого уровня с помощью статинов; <i>далее</i> при недостаточном повышении ХС ЛВП добавить фибраты или никотиновую кислоту

Примечание: * комбинация высокой дозы статина с фибратами может увеличить риск развития серьезной миопатии, поэтому в данной комбинации дозы статина должны быть низкими; ** определение показателя по формуле: ХС не-ЛВП = ОХС – ХС ЛВП.

развития “коронарных эпизодов” у больных ИБС независимо от других факторов.

В 5-летнем проспективном исследовании с повторной коронароангиографией продемонстрировано, что в прогрессирование коронарного атеросклероза вовлекаются именно ремнанты хиломикрон, а не другие липопротеидные частицы (уровень ремнантов позитивно коррелировал с увеличением процента и диаметра стеноза КА) [21]. Также нашло подтверждение наличие положительной взаимосвязи высокого уровня постпрандиальной липемии (площадь под концентрационной кривой ТГ во фракции хиломикрон + ЛОНП) с индексом стенозов и количеством пораженных атеросклерозом КА [22].

В настоящее время для коррекции нарушений в липидном спектре крови применяются несколько классов гиполипидемических средств, однако ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы – статины рассматриваются как препараты первого выбора при вторичной профилактике ИБС. При ведении больного ИБС особый акцент следует делать на активном контроле уровня ХС ЛНП – первичной цели в профилактике ССО [1,4]. Тактические подходы к применению гиполипидемических препаратов у больных ИБС представлены в таблице 2 [2,11]. По влиянию на патологические отклонения в крови концентраций липидов и ЛП может быть полезной следующая стратегия:

- если выбранная цель лечения – уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, то следует рассмотреть титрование дозы статина для минимизирования побочных эффектов;
- если уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л не достигается, то следует перейти к терапии высокими

дозами статинов (например, аторвастатин 80 мг/сут.), или рассмотреть переход на комбинированную ХС ЛНП-снижающую терапию;

- при ОКС содержание липидов натошак должно быть определено у всех больных в первые 24 ч госпитализации; терапию статинами желателно начинать в первые 1-4 дней после госпитализации (желательно инициировать лечение до выписки из стационара); больше данных в пользу назначения статина в высокой дозе (например, аторвастатина 80 мг/сут.); целесообразно лечить, снижая ХС ЛНП до уровня < 1,8 ммоль/л.

Как рассчитать эффективную дозу статина для пациента с ИБС? Например, исходный уровень ХС ЛНП – 4,1 ммоль/л, цель терапии – ХС ЛНП 1,8 ммоль/л (лишние 2,3 ммоль/л). Для достижения указанной цели ХС ЛНП необходимо снизить:

$[(4,1 \text{ ммоль/л} - 1,8 \text{ ммоль/л}) / 4,1 \text{ ммоль/л}] \times 100\% = 56\%$, т. е. для данного пациента оптимальной дозой статина будет доза, дающая снижение ХС ЛНП на 56%. Из всех существующих статинов добиться снижения ХС ЛНП на 56% возможно только при назначении больному аторвастатина в дозе 80 мг/сут. или розувастатина в дозе 40 мг/сут.

Статины. Назначение статинов при ИБС – обязательный компонент медицинских стандартов по лечению данной категории больных. Статины назначаются в адекватных дозах, определяемых по достижению целевого уровня ХС ЛНП, и на неопределенно долгий период времени (пожизненно). Обоснованность назначения статинов объясняется не только их мощным гипохолестеринемическим эффектом и положительным воздействием на другие липидные показатели, но также выраженными

плейотропными свойствами, которые имеют существенное значение при стабилизации, так называемых, нестабильных АБ и при профилактике рестенозов после имплантации стента:

- уменьшение объема липидного ядра, состоящего из полужидких эфиров ХС за счет их резорбции (при нестабильной АБ);
- ускорение репарации эндотелия и восстановление его функции;
- устранение вазоконстрикции и увеличение сосудорасширяющего резерва артерий;
- подавление склонности к тромбообразованию на локальном и системных уровнях, в т.ч. за счет уменьшения агрегационной активности тромбоцитов;
- снижение уровня различных маркеров воспаления, прежде всего в сосудистой стенке (воспалительный процесс обязательно сопутствует нестабильной АБ);
- предохраняют фиброзную оболочку АБ от разрушения металлопротеазами, продуцируемыми активированными макрофагами;
- подавление пролиферации и миграции ГМК сосуда.

В последние годы в клинических исследованиях установлен антиишемический эффект статинов, а в экспериментальных работах на животных моделях обозначен кардиопротективный эффект статинов (уменьшение размеров экспериментального ИМ).

Главное, что делают статины – они предотвращают драматические (острый ИМ, НС, МИ) и трагические клинические исходы – ВС. В крупном мета-анализе с включением 90056 пациентов показано, что снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопровождается благоприятным достоверным уменьшением развития любого коронарного события на 23%, ИМ на 26%, потребности в реваскуляризации миокарда на 24%, МИ на 21%, смерти от всех причин на 12%.

Аторвастатин. На сегодняшний день этот препарат – один из самых мощных синтетических ингибиторов активности ГМГ-КоА-редуктазы. Благодаря высокой гиполипидемической активности аторвастатина при его применении в кратчайшие сроки (через 92 сут.) и у подавляющего большинства (89%) больных КБС достигаются целевые (<2,6 ммоль/л или <100 мг/дл) уровни ХС ЛНП по сравнению с такими статинами как симвастатин, правастатин, флувастатин [23]. Аторвастатин превосходит эти статины и по влиянию на другой липидный фактор атеротромбогенеза – ТГ: в большей степени ТГ снижаются при гипертриглицеридемии (ГТГ) от 30% на 5 мг до 46% на 80 мг [24].

Один из дискуссионных вопросов в эффективности аторвастатина – его влияние на ХС ЛВП. Показано, что лечение аторвастатином повышает уровень антиатерогенного ХС ЛВП на 12-15%

в дозах 2,5-20 мг/сут. [25]. Одновременно титрование дозы аторвастатина до 80 мг/сут. не сопровождается соответствующим увеличением уровня ХС ЛВП. Хотя у больных с низким уровнем ХС ЛВП отмечается более заметное его повышение [26]. Механизмы, объясняющие подобное влияние аторвастатина на уровень ХС ЛВП, остаются неясными. Высказывается мнение об усиленном катаболизме ЛВП на фоне терапии аторвастатином, особенно в высоких дозах. В то же время надо понимать, что ХС ЛВП не является единственным показателем активности процесса обратного транспорта ХС, т.е. его захвата с клеточных мембран и доставки в печень для катаболизма и выведения из организма. Обнаружено, что аторвастатин может увеличивать ХС-акцепторную способность ЛВП за счет стимулирования другого процесса – селективного удаления эфиров ХС из частиц ЛВП через SR-B1-рецепторы, но при этом ХС ЛВП заметно не повышается [27]. Это свидетельствует об активации физиологического многоступенчатого процесса выведения избытка ХС из тканей, в т.ч. из артериальной стенки, при лечении аторвастатином.

Антиатерогенные свойства аторвастатина (влияние на морфологическое состояние артерий) были убедительно доказаны результатами ряда исследований. В двухлетнем, рандомизированном, проспективном исследовании ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on atherosclerosis progression study) были показаны преимущества агрессивной лечебной стратегии, основанной на приеме большими с гетерозиготной семейной ГХС высокой дозы (80 мг/сут.) аторвастатина (n=160), против умеренной лечебной стратегии (n=165) – прием 40 мг/сут. симвастатина (с добавлением при необходимости холестирамина) в предотвращении прогрессирования атеросклероза по изменению толщины слоя “интима-медиа” (ТИМ) в бедренных и сонных артериях по результатам ультразвукового сканирования [28]. На фоне лечения аторвастатином ХС ЛНП снижался на 51% vs 41% (p=0,0001) при общепринятом лечении. Это приводило при симвастатине к увеличению ТИМ бедренных артерий на 0,014 мм (p=0,012) и количества в них атером на 11,5% (p=0,004) при отсутствии прогресса атеросклероза на интенсивном лечении аторвастатином. ТИМ общих сонных артерий уменьшалась на 0,031 мм (p=0,0017) на высокой дозе аторвастатина, т.е. наблюдался регресс атеросклероза, и увеличивалась на 0,036 мм (p=0,005) на фоне умеренной дозы симвастатина. Очевидно, что аторвастатин в высокой дозе за 2 года предотвращал утолщение слоя “интимы-медии” в сонных артериях на 0,067 мм.

Влияние аторвастатина на регресс атеросклероза в КА по результатам внутрикоронарного ультразвукового метода оценивали в рандомизированном исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis

with Aggressive Lipid Lowering) [29]. Впервые сравнивалась скорость прогрессирования атеросклероза на фоне двух различных статинов (липофильного аторвастатина и гидрофильного правастатина) в течение 1,5 лет (длительность предыдущих исследований по прогрессу/регрессу атеросклероза – 2-3 года).

У больных КБС (n=328), принимавших высокую дозу (80 мг) аторвастатина, атеросклероз не прогрессировал – -0,4%; 95% доверительный интервал (ДИ) –2,4-1,5% (p=0,98), напротив, у принимавших умеренную дозу (40 мг/сут.) правастатина отмечался его заметный прогресс – 2,7%; 95% ДИ 0,2-4,7% (p=0,001). На аторвастатине площадь АБ уменьшалась на 5,6 мм², а площадь просвета КА увеличилась на 2,1 мм², напротив, на правастатине объем атеромы увеличился на 5,1 мм³ (h=0,02). Такие различия, видимо, обусловлены заметным снижением на аторвастатине уровня атерогенных липидов крови: ХС ЛНП – 46,3% и ТГ – 20% vs 25,2% и 6,8% (p<0,001), соответственно, на правастатине; концентрации С-реактивного белка (СРБ) на 36,4% vs 5,2% на правастатине (p<0,001). Есть все основания полагать, что антиатеросклеротический эффект аторвастатина обусловлен его высокой гиполипидемической активностью и различными плейотропными свойствами.

Плейотропные свойства аторвастатина.

Среди этих эффектов отмечают его способность улучшать функцию эндотелия сосудов – повышать синтез оксида азота (NO) за счет усиления экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), активации серин/треониновой киназы Akt клеток эндотелия, подавления клеточной экспрессии кальвеолина-1 [30]. Аторвастатин снижает образование в клетках эндотелия супероксидного аниона, что в конечном итоге предотвращает окисление NO и увеличивает его концентрацию [31]. Аторвастатин может противодействовать окислению антиатерогенных ЛВП, и это сопряжено с сохранением функции параоксаназы – фермента, циркулирующего в плазме в ассоциации с ЛВП и обладающего антиокислительной активностью. Обнаруженные у аторвастатина антиокислительные свойства, по-видимому, усиливают его влияние на биодоступность NO [32].

В эксперименте показано, что аторвастатин уменьшает продукцию одного из важных регуляторов тонуса сосудов, обладающего сосудосуживающим действием и синтезируемого клетками эндотелия, – эндотелина-1, ингибируя синтез изопреновых производных белков Rho, а с другой стороны, уменьшая экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) препроэндотелина-1 [33].

Аторвастатин может снижать концентрацию высокочувствительного СРБ, секрецию некоторых цитокинов (интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли – α), подавлять активность ядерного фактора

транскрипции NF-каппа В в моноцитах, на культурах ГМК и эндотелиальных клеток человека, что важно для подавления воспалительного процесса в сосудах, поскольку этот фактор регулирует экспрессию многих генов, продукты которых (цитокины, хемокины, молекулы адгезии клеток) участвуют в осуществлении воспаления и иммунного ответа [34-36].

Аторвастатин уменьшал спонтанную и аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегацию тромбоцитов, а также содержание в крови IV фактора тромбоцитов и β-тромбоглобулина [37]. Антиагрегационное действие аторвастатина может реализовываться через снижение содержания ХС в мембранах тромбоцитов, повышение в тромбоцитах активности фермента NO-синтазы и благодаря его антиокислительному действию [38,39]. Аторвастатин обладает антитромботическими и профибринолитическими свойствами, предотвращая тромбообразование через уменьшение активности VII фактора коагуляции и ингибитора тканевого активатора плазминогена типа I [40].

В культуре ГМК аторвастатин подавлял их воспроизводство, что напрямую связано с ингибированием внутриклеточного синтеза ХС, и этот эффект зависел от дозы препарата [41]. Антипролиферативный эффект аторвастатина имеет прямое отношение к снижению вовлечения стенки артерий в атеросклеротический процесс, поскольку именно пролиферация клеток стенки артерий служит начальным этапом атеросклероза.

Лечение аторвастатином больных КБС приводило к быстрому повышению количества и функциональной активности циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток [42]. Эндотелиальные клетки-предшественники образуются в костном мозге, мигрируют с кровью, заселяют места будущей неоваскуляризации и там превращаются в эндотелиальные клетки. Способность аторвастатина стимулировать образование новых кровеносных сосудов, т. е. ангиогенез, видимо, можно рассматривать как новый механизм его действия.

Аторвастатин обладает выраженным цитопротекторным действием на кардиомиоциты в экспериментальной модели ишемии – реперфузии миокарда [43]. Введение аторвастатина собакам достоверно уменьшало повреждение миокарда, вызванное острым подавлением синтеза NO. Очевидно, цитопротекторный эффект аторвастатина обусловлен усилением образования клетками эндотелия NO. У аторвастатина были обнаружены другие дополнительные эффекты, которые также могут объяснять его высокую клиническую эффективность: позитивное влияние на вариабельность сердечного ритма, улучшение эластичности аорты и систолической функции миокарда ЛЖ, благодаря снижению индекса массы миокарда ЛЖ [44].

Высокая гиполипидемическая активность аторвастатина, способность стабилизировать склонную к разрыву АБ и устранять нарушение функции эндотелия наряду с его антиагрегационными и антитромботическими эффектами, антипролиферативным и противовоспалительным свойствами объясняют выраженную клиническую эффективность аторвастатина в предупреждении развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений, в т.ч. при острых сосудистых катастрофах.

Эффективность аторвастатина во вторичной профилактике. Одним из первых исследований, доказавшим целесообразность назначения статинов при ОКС, было проспективное, рандомизированное исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Substudy) [45]. В этом исследовании больные в первые 24-96 ч после развития ОКС (НС или ИМ без зубца Q) в дополнение к стандартной терапии получали аторвастатин в высокой дозе 80 мг/сут. (n=1538) или плацебо (n=1548). Больные с ОКС представляют особую категорию по сравнению с больными стабильной стенокардией: у них выше показатели смертности в первый год (10-15%) и последующие 2 года (до 10%). 16-недельное лечение аторвастатином оказалось способным прервать нестабильность АБ и перевести ее в стабильное состояние. Результатом этого явилось снижение на 16% (p=0,048) частоты возникновения первичной комбинированной конечной точки: случаев смерти от всех причин, нефатального ИМ, эпизодов остановки сердца с реанимацией и повторной ишемии миокарда с ее объективными признаками, требующими срочной повторной госпитализации. Защитный эффект аторвастатина, главным образом, был обусловлен уменьшением возникновения частоты ишемии миокарда, требующей срочной повторной госпитализации, на 26% (p=0,02). Важную роль в достижении позитивного клинического эффекта у больных с ОКС имело раннее, быстрое и выраженное достижение целевого уровня ХС ЛНП (1,9 ммоль/л).

Во многом исследование MIRACL указало на целесообразность использования в лечении больных с ОКС высоких доз статина. Причем клиническая польза аторвастатина проявлялась и при исходно нормальном уровне ХС ЛНП. Это еще раз подтверждает важность позиции назначать статин по диагнозу. Лечение статинами, инициированное в период госпитализации больного в клинику, значительно повышает шансы на успех вторичной профилактики и приверженность пациента терапии.

Один из важных вопросов, который удалось решить в исследовании AVERT (Atorvastatin versus Revascularization Treatment study) может ли консервативная терапия статинами быть в определенной

ситуации альтернативой ТЛБА [46]. В исследовании участвовали больные с уровнем ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л и стабильной стенокардией напряжения без ишемии миокарда в течение ≥ 4 минут на тредмил-тесте или 20 Вт/мин на велоэргометре и с атеросклеротическим поражением ($\geq 50\%$) одной или двух КА (без поражения основного ствола левой КА). 164 больных получали аторвастатин, и 177 больным выполнялась ТЛБА. Большинство (69%) больных из группы ТЛБА также получали гиполипидемическую терапию статинами (средняя доза 20 мг/сут.), что объясняет снижение у них уровня ХС ЛНП на 18% до 3,1 ммоль/л. У принимавших аторвастатин снижение ХС ЛНП было более выраженным – на 46%, до 2,0 ммоль/л, и у них определяли более низкие уровни ТГ.

Следствием нормализации уровня липидов крови на аторвастатине являлось заметное снижение частоты всех “ишемических” событий (фатального и нефатального ИМ, ВС, МИ, потребности в реваскуляризации и госпитализации по поводу прогрессирования стенокардии) на 36% (p=0,048) относительно группы ТЛБА. Чем больше был процент снижения ХС ЛНП на аторвастатине, тем лучше клинический эффект: частота “ишемических” событий при снижении ХС ЛНП на 40% была в 3 раза ниже, чем при его снижении < 40% – у 8,9% больных vs 23,4% (p=0,014).

На терапии аторвастатином большинство (83%) больных достигало целевого уровня ХС ЛНП, что имело значение в улучшении клинического течения КБС. У них обострение КБС было в 2 раза реже, чем у больных с уровнем ХС ЛНП выше целевого – у 11% больных vs 22% соответственно. У тех, кому выполняли ТЛБА, первые “ишемические” события развивались в более ранние сроки (p=0,03) от начала терапии и чаще – у 11% (p=0,09), чем у больных из группы аторвастатина. Дозу антиангинальных препаратов увеличивали больным из группы ТЛБА чаще – у 18% vs 8% больных из группы аторвастатина.

Клинический эффект “агрессивной” терапии аторвастатином сопоставим с положительным влиянием успешно проведенной ТКБА на риск развития коронарной смерти, нефатального ИМ и необходимостью последующих процедур реваскуляризации.

Результаты исследования AVERT показали, что “агрессивное” лечение аторвастатином больных стабильной стенокардией напряжения I и II функциональных классов согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, приводящее к выраженному снижению уровня ХС ЛНП, дает сопоставимый, и даже лучший, с ТЛБА клинический эффект.

Полученный в исследовании AVERT позитивный клинический эффект от хорошей медикаментозной терапии с достижением целевого уровня

ХС ЛНП на фоне высокой дозы статина в сравнении с инвазивным вмешательством ТЛБА – это не случайность. Это результат был подтвержден в исследовании COURAGE (Clinic Outcome Utilizing Revisualization and Aggressive Drug Evaluation trial), которое вызвало широкий резонанс среди врачей [47-49].

В данном исследовании сравнивались два направления современной тактики ведения больных ИБС со стабильной стенокардией: агрессивная медикаментозная терапия (в соответствии с требованиями по вторичной профилактике) и ТЛБА + медикаментозная терапия. Пациенты двух групп оказались сравнимы по принимаемой медикаментозной терапии в течение 5-летнего наблюдения: 95% получали статины и Аспирин, > 80% β -АБ, > 60% – ИАПФ. Значительная часть пациентов соблюдала рекомендации по изменению образа жизни. Уровень ХС ЛНП на терапии (при не достижении целевого уровня использовали комбинацию статина с эзетимибом) находился в пределах рекомендуемых целевых значений – 1,55-2,20 ммоль/л.

Главный итог – между группой ТЛБА (n=1149) и группой оптимальной медикаментозной терапии (n=1138) нет достоверных различий по частоте осложнений, суммарному показателю выживаемости (без смертельных исходов от любой причины и ИМ), выживаемости без госпитализаций при ОКС, выживаемости без ИМ. К концу 5-летнего наблюдения стенокардия отсутствовал у 74% больных группы ТЛБА и у 72% больных с медикаментозной терапией.

Очевидно, что ТБКА как начальная стратегия у больных стабильной ИБС не уменьшает риск смерти, ИМ или ССО, если дополняет медикаментозную терапию. При ТБКА следует учитывать, что оно не излечивает атеросклероз и, соответственно, не отменяет необходимость в активной профилактике его развития.

Доказательная база по целесообразности и эффективности применения аторвастатина в высоких дозах была показана в ряде других исследований: у пациентов с ОКС – исследование PROVE-IT (Pravastatin and Atorvastatin Evaluation and Infection Trial), у больных ИБС – исследования TNT (The Treating to New Targets Study), IDEAL (The Incremental Decreases in Endpoints though Aggressive Lipid Lowering trial), ALLIANCE (Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events).

Для России вопрос эффективной вторичной профилактики атеросклероза особенно актуален, т. к. по статистике, статины назначаются редко даже при наличии соответствующих показаний и уже совсем редко титруются для достижения целевых уровней липидов. На базе ГНИЦ ПМ выполнено исследование по оценке гиполипидемической эффективности и переносимости

отечественного дженерика аторвастатина – Липтонорма® (ФАРМСТАНДАРТ, Россия) в сравнении с оригинальным препаратом аторвастатина – Липримаром® (ПФАЙЗЕР ИНТЕРНЭШНЛ ЭлЭсСи, США). В исследование были включены 30 больных с высоким риском осложнений ИБС и уровнем ХС ЛНП > 3 ммоль/л. Больные участвовали в исследовании после 4-недельного курса гиполипидемической диеты. Далее всех больных рандомизировали на две группы (гр.): I гр. – больные (n=15), принимавшие Липтонорм (средний возраст 64,1±7,2 лет), II гр. – больные (n=15), получавшие Липримар (средний возраст 65,2±6,9). Начальная доза аторвастатина – 10 мг/сут. Через 6 нед. больные, достигшие целевого уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л, последующие 6 нед. продолжали принимать аторвастатин в прежней дозе (10 мг/сут.), а у больных, не достигших цели терапии, доза аторвастатина удваивалась до 20 мг/сут. Общая продолжительность лечения составила 12 нед.

Все больные, включенные в исследование, имели разную сопутствующую патологию: АГ, СД 2 типа, избыточный вес тела. Между гр. больных не было различий в сопутствующей терапии. Исходно у больных обеих гр. преобладала выраженная ГХС, а у 40% больных из гр. “Липтонорм” и у 53% больных из гр. “Липримар” имели место повышенные уровни ТГ > 1,7 ммоль/л, т. е. наблюдали комбинированную ГЛП. Низкий уровень ХС ЛВП (< 1,0 для мужчин и < 1,2 для женщин) чаще встречался у больных из группы “Липтонорм” (у 57% vs 36% больных группы “Липримар”). Средняя доза Липтонорма в исследовании составила 16,4 мг, а Липримара 15,7 мг (нет статистических различий). Через 6 нед. Липтонорм в дозе 20 мг/сут. получали 64% больных, а Липримар в дозе 20 мг/сут. – 57% больных.

Липтонорм оказывал положительное влияние на весь липидный спектр крови. По своему ХС-снижающему действию – снижение ОХС на 39% и ХС ЛНП на 48% (p<0,01), Липтонорм не отличался от Липримара – снижение ОХС на 33% и ХС ЛНП на 41% (p<0,01). Наблюдаемое несколько большее снижение ТГ на Липримаре на 36% vs 29% (p<0,01) – на Липтонорме было связано с большим количеством пациентов с ГТГ в гр. Липримара. Известно, что свой гипотриглицеридемический эффект статины проявляют именно у пациентов с повышенными ТГ. В обеих гр. отмечалось повышение уровня ХС ЛВП, которое было более выраженным у пациентов, лечившихся Липтонормом, – на 10% (p<0,05) vs 4% (p<0,05) на Липримаре. Этот факт также объясняется особенностью действия статинов: более значимое повышение антиатерогенного ХС ЛВП происходит у больных с гипо- α ХС.

С целью оценки переносимости липтонорма у больных определялись печеночные ферменты – аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфе-

паза и креатинфосфокиназа (КФК). Статистически достоверной динамики в биохимических показателях через 12 нед. лечения в обеих гр. не произошло. Нежелательное явление отмечалось только у одного больного на фоне приема 20 мг/сут. Липтонорма, и оно проявилось в виде дискомфорта в правом подреберье без повышения печеночных ферментов. Нежелательное явление прошло самостоятельно, без отмены препарата и применения дополнительных медикаментозных средств. Преждевременно прервали исследование 2 больных. У одного при приеме 10 мг/сут. липтонорма развился отек слизистой полости рта, прошедший после отмены препарата (случай описан со слов больного). Второй больной самостоятельно отказался от приема 10 мг/сут. липримара в связи с усилением отеков ног, которые были у пациента на фоне приема антагонистов кальция дигидропиридинового ряда.

Дженерик аторвастатина – препарат Липтонорм при 12-недельном применении в дозе

10–20 мг/сут. показал гиполипидемическую эффективность, сопоставимую с оригинальным аторвастатином, у больных КБС с ГЛП. Применение Липтонорма позволяло добиваться, в первую очередь, и это главное, выраженного и стойкого снижения уровня атерогенного ХС ЛНП в крови, которое является залогом успешной профилактики осложнений атеросклероза. При лечении препаратом Липтонорм не было отмечено тяжелых нежелательных явлений, что свидетельствует о его хорошей переносимости.

Заключение

Таким образом, в настоящее время в руках у врача имеются весьма эффективные, оптимальные средства и методы для лечения и вторичной профилактики ИБС, позволяющие предупреждать преждевременную смерть и серьезные ССО. Сегодня врач в своей повседневной практике может вполне эффективно управлять течением ИБС в благоприятном для больного направлении.

Литература

1. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur. J. Cardiovasc Prevention and Rehabilitation 2007; 4 (Suppl.2).
2. 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Group of Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. Circulation 2007; 116: 2762-72.
3. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27:1341-81.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-9.
5. Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report NIH Publication No 98-4083; 1998.
6. Alexander JK. Obesity and coronary heart disease. In: Alpert M.A., Alexander J.K. eds. The Heart and Lung in Obesity. Armonk, NY: Futura; 1998: 213-38.
7. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA 1999; 282: 1530-8.
8. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: проатерогенное влияние статических нагрузок высокой и умеренной интенсивности на липидтранспортную систему крови. Кардиология 2003; 2: 35-9.
9. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную дислипидемию. Кардиология 2003; 3: 43-9.
10. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Зволинская Е.Ю. Физические нагрузки и атеросклероз: влияние динамических нагрузок разной интенсивности на показатели липидтранспортной системы и углеводного обмена у больных коронарной болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Кардиология 2005; 11: 33-40.
11. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2008; 51: 172-209.
12. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement. Results From the PREMIER Registry. Circulation 2006; 113: 2803-9.
13. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease. A Scientific Statement From the American Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2007; 115: 2761-88.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1442-536.15.
15. Soms G, Pahor M, Shorr R, et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. Arch Intern Med 1999; 159: 2004-9.
16. Boutitie F, Gueyffier A, Popock S, et al. for the INDANA Project Steering Committee. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from meta-analysis of individual-patient data. Ann Intern Med 2002; 136: 438-48.
17. Аронов Д.С., Соколова О.Ю., Гудковская Л.А. Воплощение идеи вторичной профилактики коронарной болезни сердца в реальной практике. Кардиоваск тер профил 2007; 6(1): 105-13.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
19. The EUROPA Investigator. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease; randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 358: 1033-41.

20. Бубнова М.Г., Перова Н.В., Аронов Д.М. и др. Синдром нарушенной толерантности к экзогенным (пищевым) жирам при коронарной болезни сердца. Кардиология 2003; 4: 36-42.
21. Karpe F, Steiner G, Uffelman K, et al. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 83-97.
22. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Мазаев В.П. Связь уровня липемии после жировой нагрузки со степенью выраженности атеросклероза коронарных артерий. Тер архив 2004; 76(6): 62-7.
23. Smith DG, Leslie SJ, Szucs TD, et al. Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL-C target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin. (Treat-to-Target Study). *Clin Drug Invest* 1999; 17: 185-93.
24. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996; 275: 128-33.
25. Naoumova R, Dunn S, Rallidis L, et al. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res* 1997; 38: 1496-500.
26. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. Липидкорректирующие эффекты низкой дозы аторвастатина у больных сахарным диабетом типа 2 и ожирением. Сахарный диабет 2003; 1: 30-4.
27. Метельская В.А. Особенности и механизмы действия аторвастатина: взгляд биолога (часть I). Атмосфера 2006; 3: 2-8.
28. Wissen S, Smide TJ, Groot E, et al. The significance of femoral intima-media thickness and plaque scoring in the Atorvastatin versus Simvastatin on atherosclerosis progression study. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab* 2003; 10: 451-5.
29. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen 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.
30. Laufs U, Fata VL, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1997; 272: 31725-9.
31. Wassmann S, Laufs U, Muller K, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 300-5.
32. Zhu Q, McMaster J, Mymin D, et al. Effects of atorvastatin treatment on the oxidatively modified low density lipoprotein in hyperlipidemic patients. *Mol Cell Biochem* 2000; 207: 9-17.
33. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin in the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-9.
34. Riesen WF, Engler H, Risch M, et al. Short effect atorvastatin on C-reactive protein. *Eur Heart J* 2002; 23: 794-9.
35. Salbach P, Lang S, Kuchler D, et al. Short term treatment with atorvastatin: decrease of inflammatory markers and binding activity of NF-kappaB in patient with hypercholesterolaemia (abstr.) *Eur Heart J* 2001; 22: 644.
36. Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, et al. Atorvastatin reduces NF-kB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 1999; 147: 253-61.
37. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000; 31: 2442-9.
38. Tannous M, Cheung R, Vignini A, et al. Atorvastatin increase eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1390-4.
39. Alfon J, Palazon PC, Royo T, Badimon L. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost* 1999; 81: 822-7.
40. Lopez S, Peiretti F, Bonardo B, et al. Effect of atorvastatin and fluvastatin on the expression of plasminogen activator inhibitor type-I in cultured human endothelial cells *Atherosclerosis* 2000; 152: 359-66.
41. Ne'gegre-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: 259-68.
42. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 2885-90.
43. Satoh K, Ichihara K. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors increase myocardial stunning in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 256-62.
44. Pehlivanidis A, Athyros V, Demitriadis D, et al. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 152: 463-9.
45. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
46. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. for Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
47. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Design and rationale of the Clinical Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am Heart J* 2006; 151: 1173-9.
48. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. The Evolving Pattern of Symptomatic Coronary Artery Disease in the United States and Canada: Baseline Characteristics of the Clinical Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial. *Am J Cardiol* 2007; 99: 208-12.
49. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1503-16.

Поступила 10/11-2009