

## Применение аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией для коррекции дислипидемии

Н.Б. Амиров, М.В. Потапова, Ф.И. Ишкинеев, Г.В. Тухватуллина, Н.Г. Ефимова, Л.Ф. Мингазутдинова

Казанский государственный медицинский университет на базе госпиталя № 1 МСЧ МВД по Республике Татарстан. Казань, Республика Татарстан, Россия

## Dyslipidemia correction with atorvastatin in patients with coronary heart disease and arterial hypertension

N.B. Amirov, M.V. Potapova, F.I. Ishkineev, G.V. Tukhvatullina, N.G. Efimova, L.F. Mingazutdinova

Kazan State Medical University, Hospital No. 1, Tatar Republic Ministry of Internal Affairs. Kazan, Tatar Republic, Russia

---

**Цель.** Оценить гиполипидемический эффект и переносимость препарата аторвастатин на начальном этапе липидоснижающей терапии

**Материал и методы.** В исследование включены 47 пациентов; 14 женщин и 33 мужчины; средний возраст  $55,6 \pm 11,6$  лет. Критериями включения служили: документированная ишемическая болезнь сердца (ИБС), уровни общего холестерина (ОХС)  $> 5,0$  ммоль/л, содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП)  $> 3,0$  ммоль/л, триглицеридов (ТГ)  $\leq 3,5$  ммоль/л. Наличие ИБС было подтверждено у 31 (62 %) пациента; у 38 пациентов была артериальная гипертензия (76 %), 30 (60 %) пациентов имели избыточную массу тела. Всем больным был назначен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Больные ИБС получали дополнительно клопидогрель в дозе 75 мг/сут. Пациенты наблюдались в течение 1 месяца. Для оценки эффективности лечения после 14 дней и месяца терапии проводился биохимический анализ крови с определением липидного спектра и функциональных проб печени (ФПП).

**Результаты.** Гиполипидемическая терапия, длительностью 30 дней позволила снизить уровень ОХС на 33,2 % ( $p < 0,01$ ), ХС ЛНП на 33,9 % ( $p < 0,05$ ), индекс атерогенности на 38,4 % ( $p < 0,05$ ); уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП) повысить на 18,5 % ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Гиполипидемическая терапия аторвастатином в течение первого месяца лечения приводит к достоверному снижению ОХС, ХС ЛНП, ТГ и повышению концентрации ЛВП. Влияния на ФПП отсутствовало.

**Ключевые слова:** дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, гиполипидемическая терапия, аторвастатин.

**Aim.** To assess atorvastatin lipid-lowering effect and tolerability at the initial stage of lipid-lowering treatment.

**Material and methods.** The study included 47 patients (14 women, 33 men; mean age  $55,6 \pm 11,6$  years). Inclusion criteria were: verified coronary heart disease, CHD (stable effort angina, post-infarction cardiosclerosis), total cholesterol (TCH) level  $> 5,0$  mmol/l, low-density lipoprotein (LDL) CH level  $> 3,0$  mmol/l, triglycerides (TG) level  $\leq 3,5$  mmol/l. CHD was verified in 31 patients (62%), including 17 with previous myocardial infarction (MI); 38 participants (76%) had arterial hypertension, 30 (60%) were overweight. All patients received atorvastatin (10 mg/d), individuals with CHD also received clopidogrel (75 mg/d). The follow-up period lasted for one month. After 14 days and one month of the therapy, lipid profile and liver function tests (LFT) were performed.

**Results.** Thirty-day lipid-lowering therapy resulted in decreased TCH level (by 33,2%;  $p < 0,01$ ), reduced LDL-CH concentration (by 33,9%;  $p < 0,05$ ), elevated high-density lipoprotein (HDL) CH level (by 18,5%;  $p < 0,05$ ), and decreased atherogenicity index (by 38,4%;  $p < 0,05$ ). During one-month follow-up, no significant changes in LFT were observed.

**Conclusion.** As early as during the first month of the treatment, lipid-lowering therapy with atorvastatin resulted in significant reduction in TCH, LDL-CH, and TG concentrations, together with increase in HDL-CH level. No effect on FLT was observed.

**Key words:** Dyslipidemia, coronary heart disease, lipid-lowering therapy, atorvastatin.

## Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России за последнее десятилетие прошлого века выросла более чем в 2 раза. Особенно высокие темпы роста смертности от этих заболеваний отмечались у лиц молодого (20–30 лет) и среднего (40–50 лет) возрастов. По данным Европейского кардиологического общества самая высокая смертность от ИБС среди всех европейских стран наблюдается в России. Современные возможности первичной и вторичной профилактики ССЗ — одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения развитых стран — весьма высоки. Резкому снижению развития атеросклероза способствуют специальные программы профилактики и лечения, разработанные во многих странах мира, составной частью которых является использование гиполипидемических лекарственных препаратов. Развитие теоретической и методологической базы доказательной медицины в течение последних десятилетий обеспечило существенный прогресс в разработке и пропаганде среди врачей и пациентов научно обоснованных подходов к профилактике ССЗ, а также в оценке ее результатов. Научные данные последних десятилетий, с одной стороны, изменили многие «традиционные» подходы к назначению гиполипидемических фармпрепаратов, а с другой, значительно расширили перечень этих лекарственных средств [1]. На фоне стремительного роста доказательной базы эффективности статинов в первичной и во вторичной профилактике ССЗ, сфера применения других гиполипидемических лекарств — фибратов и производных никотиновой кислоты, уменьшается. На основании результатов строго спланированных, крупных, рандомизированных исследований во многих современных медицинских рекомендациях существенно расширены показания к назначению статинов для первичной и вторичной профилактики ССЗ. Если ранее лечение статинами рекомендовали начинать только при гиперлипидемии (ГЛП) на фоне неудовлетворительного эффекта длительной (4–6 месяцев) диетотерапии, то сейчас принимать статины во многих случаях следует начинать сразу после получения данных клинико-лабораторного обследования [2]. Ряд клинических эффектов статинов нельзя объяснить только гиполипидемическим действием. Снижение риска развития острых коронарных синдромов (ОКС) и мозговых инсультов (МИ) происходит раньше, чем существенно изменяется уровень липидов плазмы. В исследовании HPS (Heart

Protective Statin) уменьшение заболеваемости и смертности среди лиц, принимавших симвастатин, не зависело от изменения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) плазмы. Впервые эффективность статинов при вторичной профилактике ИБС изучена в проспективном, рандомизированном исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) с участием 4444 больных стабильной стенокардией и/или инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, с повышенным уровнем ХС ЛНП. Лечение в течение 5,4 лет симвастатином в дозе 20–40 мг/сут. достоверно снизило общую смертность на 30 %, сердечно-сосудистую смертность на 42 %, частоту ОКС на 34 %, потребность в реваскуляризации миокарда — на 37 %. После триумфальных результатов исследования HPS активно обсуждаются вопросы целесообразности назначения статинов лицам с «нормальными» показателями липидов, но с несколькими факторами риск (ФР) ССЗ [4]. Недавно досрочно завершенное, крупное, рандомизированное исследование ASCOT–LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) было, в частности, посвящено этому вопросу. В исследовании ASCOT–LLA изучалась эффективность atorvastatina при первичной профилактике. В нем участвовали мужчины и женщины в возрасте 40–79 лет с умеренной артериальной гипертензией (АГ), отсутствием ИБС в анамнезе, но как минимум, с 3 ФР ее развития: помимо АГ, при умеренной ГЛП — общий ХС (ОХС) < 6,5 ммоль/л, триглицериды (ТГ) плазмы < 4,5 ммоль/л. Всего в гиполипидемическую часть исследования ASCOT–LLA были включены 10305 пациентов (81 % мужчин, 19 % женщин). Средний возраст участников — 63 года, артериальное давление (АД) 164/95 мм рт.ст.; у каждого больного, помимо АГ, было в среднем по 3–4 дополнительных ФР ССЗ. Исходно средние уровни ОХС — 5,5 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,4 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — 1,3 ммоль/л, ТГ — 1,31 ммоль/л. В группе активного лечения (n=5168) дополнительно к антигипертензивной терапии назначали atorvastatin в дозе 10 мг/сут., в группе контроля (n=5131) назначали плацебо.

Первоначально планировалось изучать эффективность гиполипидемической терапии в течение 5 лет, однако достоверный положительный эффект atorvastatina по некоторым позициям наступил раньше, поэтому по этическим соображениям исследование ASCOT–LLA было прекращено досрочно — через 3,5 года. У пациентов среднего возраста

Таблица 1

Динамика показателей ЛП и ФПП на фоне лечения аторвастатином (n=47)

| Параметры        | До лечения    | КО 1 2 недели | КО 2 1 месяц | p 2-3  | p 2-4  | Норма                  |
|------------------|---------------|---------------|--------------|--------|--------|------------------------|
| ОХС              | 6,71±0,83     | 5,12±0,84     | 4,84±0,71    | p<0,05 | p<0,01 | 3,6–5,2 ммоль/л        |
| ЛНП              | 4,38±0,61     | 3,59±0,82     | 3,20±0,84    | p<0,05 | p<0,03 | 1,6–3,4 ммоль/л        |
| ЛВП              | 1,23±0,36     | 1,28±0,35     | 1,51±0,34    | нд     | p<0,05 | 0,77–1,60 ммоль/л      |
| ТГ               | 1,65±0,83     | 1,46±0,81     | 1,2±0,46     | нд     | p<0,05 | 0,40–2,3 ммоль/л       |
| ИА               | 4,79±1,24     | 3,47±1,69     | 2,95±1,23    | p<0,05 | p<0,01 | < 4,0                  |
| АСТ              | 0,08±0,05     | 0,08±0,03     | 0,08±0,03    | нд     | нд     | 0,06–0,14 мккат/л      |
| АЛТ              | 0,08±0,03     | 0,07±0,02     | 0,07±0,02    | нд     | нд     | 0,06–0,14 мккат/л      |
| Общий билирубин  | 14,37±3,77    | 14,19±3,40    | 14,05±3,38   | нд     | нд     | 8,5–20,5 мкмоль/л      |
| Прямой билирубин | 1,30±0,83     | 1,60±0,49     | 1,63±0,48    | нд     | нд     | До 25 % от общего      |
| Тимолова проба   | 0,98±0,19     | 0,95±0,20     | 1,0±0,15     | нд     | нд     | 0–4 Ед СН              |
| ЩФ               | 25,50±7,16    | 25,47±8,73    | 25,56±9,26   | нд     | нд     | 16,7–50 МЕ/л           |
| ЛДГ              | 184,0±26,5    | 190,81±26,83  | 195,71±9,28  | нд     | нд     | 120–240 Е/л            |
| ГГТП             | 267,33±157,93 | 262,4±166,62  | 195,71±38,16 | нд     | нд     | 167–1767 нмоль/(с • л) |

Примечание: АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза; КО – контрольное обследование, нд – недостоверно.

с АГ, которым по существующим рекомендациям назначение статинов необязательно, аторвастатин в течение 3,5 лет убедительно снизил комбинированный риск нефатального ИМ и смерти от ИБС (–36 %), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и потребности в реваскуляризации (–21 %), риск коронарных осложнений (–29 %), МИ (–27 %) и возникновения стабильной ИБС (–41 %) [5].

Статины продемонстрировали как прямые плейотропные положительные эффекты на сосуды, так и антисклеротические [3]. В России разрешены к применению оригинальные и генерические статины.

Целью работы было изучение эффективности и переносимости генерического аторвастатина (Аторис, КРКА, Словения) на начальном этапе выбора гиполипидемической терапии. При наличии ИБС пациентам дополнительно к проводимому лечению назначали клопидогрел (Зилт, КРКА, Словения) для торможения агрегации тромбоцитов.

## Материал и методы

В исследование включены 47 пациентов с ИБС и АГ с наличием дислипидемии (ДЛП), требующей медикаментозной липидснижающей терапии. Среди них 14 женщин и 33 мужчины, средний возраст 55,6±11,6 лет. Пациенты были комплексно обследованы в условиях кардиологического и терапевтического отделений госпиталя № 1 МВД по Республике Татарстан. Критериями включения в исследование служили: документированная ИБС – стабильная стенокардия напряжения (ССН), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), уровни ОХС > 5,0 ммоль/л, ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л, ТГ сыворотки крови ≤ 3,5 ммоль/л.

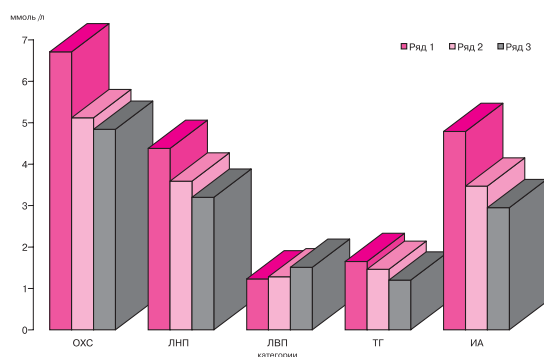
Наличие ИБС было подтверждено у 31 (62 %) пациента, 17 из них перенесли документально подтвержденный ИМ различной давности. У 12 (24 %) пациентов выявлены нарушения сердечного ритма; у 38 (76 %) пациентов была АГ, длительность АГ – 10,4±7,6 лет. 3

(6 %) пациента перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Проведенные исследования: эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов, обнаружили наличие атеросклероза аорты у 28 (56 %) пациентов, брахиоцефальных артерий у 16 (32 %), артерий нижних конечностей у 2 (4 %). 30 (60 %) больных имели избыточную массу тела (МТ).

Забор крови для исследования проводили утром, после 12-часового голодания. Концентрацию ОХ, ТГ, ХС ЛВП (после осаждения из сыворотки крови) определяли ферментативным методом на фотоэлектроколориметре 2МП. Фракции ХС ЛНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формулам в ммоль/л. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле:  $ИА = (ОХ - ХС \text{ ЛВП}) / ХС \text{ ЛВП}$ . На момент включения в исследование средние значения ОХС составили 6,71±0,83 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,38±0,61 ммоль/л, ТГ – 1,65±0,83 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,23±0,36 ммоль/л, ИА – 4,4. Всем пациентам был назначен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Больным ИБС (ССН и ПИКС) назначен клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Пациенты находились под наблюдением в течение 1 месяца. Для оценки эффективности и переносимости терапии после 14 дней и 1 месяца лечения проводили повторный биохимический анализ крови с определением липидного профиля (ЛП). В связи с тем, что статины обладают некоторыми побочными эффектами, исследовали функциональные пробы печени (ФПП) и ряд других биохимических показателей.

## Результаты

Гиполипидемическая терапия, проведенная в течение 14 дней позволила снизить уровень ОХС на 23,7 % – с 6,71±0,83 до 5,12±0,84 ммоль/л (p<0,05), при этом концентрация ЛНП уменьшилась на 18,0 % – с 4,38±0,61 до 3,59±0,82 ммоль/л (p<0,05), а ЛВП незначительно увеличилась на 3,9 % – с 1,23±0,36 до 1,28±0,35 ммоль/л. ИА снизился на 27,6 % – с 4,79±1,24 до 3,47 (p<0,05). Показатели ФПП и другие биохимические параметры практически не изменились (рисунок 1).



Примечание: ряд 1 — до лечения; ряд 2 — 2 недели терапии; ряд 3 — 1 месяц терапии.

Рис. 1 Динамика показателей липидограммы до лечения, через 2 недели и 1 месяц терапии atorvastatinom.

Лечение было продолжено, через 30 дней показатели ЛП достигли следующих величин: содержание ОХС снизилось на 33,2 % по сравнению с первичными результатами — до  $4,84 \pm 0,71$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ); при этом уровень ЛНП уменьшился на 33,9 % — до  $3,20 \pm 0,84$  ( $p < 0,05$ ); ЛВП повысились на 18,5 % и достигли  $1,51 \pm 0,34$  ( $p < 0,05$ ); содержание ТГ уменьшилось на 27,3 % — до  $1,2 \pm 0,46$  ( $p < 0,05$ ); ИА сократился на 38,4 % — до  $2,95 \pm 1,23$  ( $p < 0,05$ ). Показатели ФПП и другие биохимические параметры практически не изменились.

Это позволяет сделать вывод о хорошей переносимости лечения atorvastatinom и клопидогреле-

лом в дозе 10 мг/сут. в течение 2 недель, 1 месяца, при этом следует отметить, что полный эффект гиполипидемической терапии развивается через 1 месяц терапии.

Следует отметить, что при последующем амбулаторном наблюдении, у одного пациента через 2,5 месяца лечения появились неприятные ощущения в области икроножных мышц. Биохимические исследования крови выявили четырехкратное повышение креатинфосфокиназы (КФК) с 0,33 мккат/л до 1,21 мккат/л, что послужило основанием для отмены препарата.

Результаты динамики показателей ЛП и ФПП представлены в таблице 1.

## Заключение

Результаты клинического наблюдения за группой из 47 больных ИБС и АГ с наличием ДЛП позволяют сделать вывод о хороших гиполипидемической активности и переносимости препарата atorvastatin (Аторис) уже на начальном этапе выбора лечения и отсутствии влияния терапии atorvastatinom и клопидогрелем в дозе 10 мг/сут. и 75 мг/сут., соответственно, на ФПП через 1 месяц лечения. При длительной терапии atorvastatinom необходим контроль за содержанием КФК в сыворотке крови.

## Литература

1. Д. М. Аронов Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний. Cons Med 2001; 1(10): 288–95.
2. Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов. РМЖ 2003; 11(9): 331–8.
3. Национальный проект «Здоровье» — Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце 2007; 6(1): 4–24.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.
5. Sever PS, Dahlof 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; 1441: 3831–49.

Поступила 03/10—2007