

Ю.Н. Беленков, академик РАМН, д.м.н., профессор, **В.Ю. Мареев**, д.м.н., профессор, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ; **Р.Г. Оганов**, академик РАМН, д.м.н., профессор, НИЦ профилактической медицины МЗ РФ; **Б. Барбик-Жагар** от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА, г. Москва, РФ

Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца, дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА

Атеросклероз – одна из основных причин заболеваемости и смертности в развитых странах. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенное и серьезное последствие данного заболевания. К основным факторам риска развития ИБС и ее главного осложнения (острого инфаркта миокарда – ОИМ) относят дислипидемию, курение, депрессию, кардиометаболические расстройства (ожирение и/или сахарный диабет), артериальную гипертонию (АГ). При наличии нескольких факторов наблюдается их синергизм; сердечно-сосудистый риск увеличивается в геометрической прогрессии.

Одной из ведущих причин риска развития ИБС является дислипидемия. В настоящее время доказано, что есть прямая зависимость между уровнем общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови и смертностью от ИБС. В то же время показано, что значительное уменьшение (на 25–35%) уровня атерогенного холестерина (ХС) сопровождается одновременным снижением риска смерти, причем этот эффект не зависит от исходного уровня ОХС и ХС ЛПНП. Метаанализы, выполненные в последние годы, позволили выявить, что при снижении уровней ОХС и ХС ЛПНП до целевых происходит достоверное снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) без увеличения или даже со снижением общей смертности. Поэтому в рекомендациях 2007 г. определены целевые уровни ХС ЛПНП, равные 100 мг/дл (2,5 ммоль/л) для всех пациентов с ИБС и еще более жесткие 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) для больных ИБС высокого риска. Принцип сегодняшнего дня: снижение уровня ХС ЛПНП до целевых уровней, и «чем ниже, тем лучше».

Однако данные последних клинических исследований свидетельствуют о том, что даже при оптимальном снижении уровня атерогенного ХС ЛПНП смертность больных ИБС зависит и от уровня антиатерогенного холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Поэтому наиболее объективной характеристикой оценки липидоснижающего (точнее, липидонормализующего) действия является оценка динамики так называемого коэффициента атерогенности (КА), определяемого по соотношению ХС ЛПНП/ХС ЛПВП.

Наиболее распространенным классом лекарственных препаратов, используемых для воздействия на липидный обмен, считаются статины. Препараты этого класса являются ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, который определяет скорость синтеза ХС в клетке, превращающего 3-гидрокси-3-метил-глутарилкоэнзим А в мевалоновую кислоту – предшественник стероидов. В результате угнетения ГМГ-КоА-редуктазы снижается внутриклеточное содержание ХС в печени и увеличивается поглощение ХС из крови, содержание ХС ЛПНП в крови уменьшается. Наиболее сильные и эффективные препараты данного класса (аторвастатин, розувастатин) снижают также содержание триглицеридов (ТГ) и несколько повышают концентрацию ХС ЛПВП.

Об эффективности статинов в коррекции дислипидемических состояний убедительно свидетельствуют результаты таких исследований, как 4S, LIPID, AFCAPS/TexCAPS. Показано, что при лечении статинами частота ишемических поражений миокарда снижалась на 25–60%, а риск смерти уменьшался на 30%. Благоприятное влияние статинов на клинические конечные точки было получено как у больных ИБС (исследования 4S, LIPID, CARE), так и у лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний (исследования

AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS). Современные рекомендации предписывают применение статинов не только у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией, но и при относительно невысоком уровне ХС ЛПНП.

Кроме основного липидоснижающего действия статинам свойственны так называемые нелипидные, или плейотропные, эффекты на различные звенья патогенеза атеросклероза. На фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы улучшается функция эндотелия, отмечается снижение концентрации провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, что может уменьшать активность воспаления на поверхности атеросклеротических бляшек. Важным фактором стабилизации атеросклеротических бляшек считается снижение количества макрофагов и секреции ими металлопротеиназ, а также тканевого фактора, подавление накопления эфиров ХС в макрофагах и образование «пенистых» клеток. Дополнительным положительным фактором укрепления покрывки атеросклеротической бляшки является влияние на пролиферацию гладких мышечных клеток (которое оказалось разнонаправленным у разных статинов). Наконец, нельзя не учитывать и влияния статинов на процессы тромбообразования через снижение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена и размера тромба.

Суммарное влияние статинов на частоту развития ССО при ИБС и ее эквивалентах связывают с торможением процессов атеросклероза в коронарных артериях. В классических исследованиях, выполненных в 1990-е гг., была продемонстрирована способность препаратов этого класса не только стабилизировать атеросклеротическую бляшку, но и при определенных условиях добиваться регресса атеросклеротических изменений сосудов при длительной терапии.

Аторвастатин – синтетический селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, который снижает уровень ХС и липопротеидов в плазме посредством угнетения ГМГ-КоА-редуктазы в печени и увеличения количества печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма атерогенного ХС ЛПНП.

Эффективность аторвастатина по влиянию на ССО показана во многих клинических исследованиях – ASAP, MIRACL, ASSET, WATCH, GREACE и др., что позволяет рекомендовать его широкое использование как у больных ИБС, так и у лиц без признаков ИБС, но с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий и гиперлипидемией, в частности вследствие АГ (исследование ASCOT-LLA) и сахарного диабета 2 типа (исследование CARDS).

Особенно важными можно считать результаты исследований, продемонстрировавших преимущества аторвастатина перед другими представителями этого класса как по блокаде прогрессирования атеросклероза, так и по влиянию на частоту развития ССО.

Возможные преимущества терапии аторвастатином могли быть связаны не только с большей липидоснижающей активностью, но и с более выраженным плейотропным действием.

Несмотря на более чем убедительные доказательства эффективности применения статинов при атеросклерозе, в Российской Федерации (РФ) и частота их назначения, и контроль эффективности лечения оставляют желать лучшего. В исследовании ОСКАР, проведенном в 36 городах РФ, частота назначения статинов составила 5,6%, причем более 70% пациентов получали терапию на протяжении менее 6 мес. В московском исследовании по применению статинов этот показатель более благоприятный – 32,5%, но количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, оказалось менее 10%. По данным этой программы, почти 90% пациентов лечились начальными дозами препаратов, медиана длительности лечения составляла 5 мес. И это при том, что до начала лечения статинами только 10% больных ИБС в г. Москве имели невысокий или нормальный уровень липидов, а у 50% отмечена смешанная дислипидемия.

Среди причин отказа от назначения статинов в РФ чаще всего называют высокую стоимость лечения, а также риск побочных явлений, ограничивающих титрование доз препаратов до достижения целевых уровней липидов. Для возможного преодоления этих препятствий в РФ была организована первая крупная многоцентровая программа по применению статинов (аторвастатина – Аториса, КРКА, Словения), получившая название «Аторис в Лечение пАциеНТов с ИБС и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности» (АТЛАНТИКА).

Материалы и методы

Цель исследования: оценка эффективности, безопасности применения аторвастатина (Аториса, КРКА, Словения) и его влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий у лиц с первичной гиперхолестеринемией и у пациентов с комбинированной гиперлипидемией.

Основными клиническими задачами исследования были следующие.

1. Сравнение эффективности и безопасности терапии аторвастатином у больных, принимавших фиксированную дозу препарата 10 мг, с таковой у пациентов, у которых осуществлялся подбор эффективной дозы аторвастатина путем титрования на основании достижения целевого уровня ХС ЛПНП, и у больных, находившихся на обычной терапии (включая гиполипидемические средства).

2. Оценка плейотропных эффектов у пациентов, принимавших фиксированную и титруемую дозировку аторвастатина, по сравнению с таковыми у больных, находившихся на обычном лечении (включая гиполипидемические средства).

3. Анализ влияния аторвастатина на первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий в исследуемых группах пациентов.

4. Сравнение профиля безопасности по частоте возникновения нежелательных явлений в исследуемых группах больных. Оценка влияния терапии аторвастатином на качество жизни больных с помощью опросников: SF-36, эректильной дисфункции, а также оценки ментальности и тревоги.

Дизайн исследования: многоцентровое открытое рандомизированное (1:1:1) сравнительное контролируемое последовательное проспективное в трех параллельных группах. Исследование проводили в 26 клинических центрах 13 городов РФ; координаторами его являлись член-корреспондент РАН, академик РАМН, профессор Ю.Н. Беленков и академик РАМН, профессор Р.Г. Оганов. Испытания проводили при поддержке фармацевтической компании КРКА, Словения.

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет, установленная ИБС либо ее эквиваленты. К эквивалентам ИБС относили следующие: атеросклероз периферических и сонных артерий (по данным ультразвуковой диагностики сужение просвета не менее 50%), аневризму брюшной аорты, компенсированный сахарный диабет 2 типа, транзиторную ишемию мозга с уровнем ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л; диагноз метаболического синдрома и уровень ХС ЛПНП >3 ммоль/л при наличии 3 наблюдаемых признаков или более (окружность талии у мужчин >102 см и >88 см у женщин; уровень триглицеридов – ТГ ≥1,7 ммоль/л; ХС ЛПВП <1 ммоль/л у мужчин и <1,3 у женщин; артериальное давление (АД) ≥130/85 мм рт. ст.; уровень глюкозы натощак ≥6,1 ммоль/л); 2 фактора риска развития сердечно-сосудистых событий и более в отсутствие ИБС (10-летний риск смерти >5% по SCORE) при уровне ХС ЛПНП >3 ммоль/л; наличие ИБС (стабильной, нестабильной стенокардии, перенесенных инфаркта миокарда, операции аортокоронарного шунтирования или ангиопластики не менее чем за 6 мес до включения в исследование) при уровне ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л; отсутствие приема гиполипидемических препаратов на фоне применения гиполипидемической диеты в течение не менее 4 нед до 1-го визита; адекватная контрацепция для женщин детородного возраста; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: отказ больного подписать информированное согласие на участие в исследовании; уровень ТГ сыворотки крови >4,5 ммоль/л (цель – исключить пациентов с преобладающей гипертриглицеридемией или комбинированной гиперхолестеринемией, так как это может отразиться на результатах исследования); уровень ОХС >8 ммоль/л (для исключения из исследования больных с тяжелой гиперхолестеринемией, а также пациентов с гетеро- и гомозиготной формами семейной гиперхолестеринемией); вторичная гиперлипидемия, обусловленная неконтролируемым гипотиреозом, нефротическим синдромом, сахарным диабетом 1 типа, обструкцией желчного пузыря, билиарной болезнью, панкреатитом, заболеваниями печени в активной стадии; почечная недостаточность

Продолжение на стр. 20.

Ю.Н. Беленков, академик РАМН, д.м.н., профессор, В.Ю. Мареев, д.м.н., профессор, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ; Р.Г. Оганов, академик РАМН, д.м.н., профессор, НИЦ профилактической медицины МЗ РФ; Б. Барбик-Жагар от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА, г. Москва, РФ

Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией, высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА

Продолжение. Начало на стр. 19.

(при уровне креатинина >200 мкмоль/л); увеличение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) или γ-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови (в 2 раза выше верхней границы нормы — ВГН), креатинфосфокиназы (КФК), превышающей ВГН в 5 раз; острые заболевания (инфекции, острые заболевания или обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства) в течение 1 мес до скринингового обследования, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на результаты данного исследования; сердечная недостаточность III-IV функционального класса (по классификации NYHA); дерматомиозит или полимиозит; состояния, ограничивающие приверженность пациентов к проводимой терапии (деменция, алкогольная зависимость, наркомания, онкологические заболевания, психиатрическая патология); неэффективная контрацепция у женщин детородного возраста, беременность и период лактации; участие пациента в другом исследовании на момент включения в данное; прием препаратов, запрещенных исследованием (других гиполипидемических препаратов — статинов, фибратов, никотиновой кислоты, пробукола, эзетимиба, а также лекарственных средств перекрестного с аторвастатином действия — эритромицина, кларитромицина, кетоконазола, итраконазола, циклоспорины, индинавира, ритонавира, фенитоина, флуконазола); прием липидснижающих препаратов менее чем за 4 нед до 1-го визита; непереносимость статинов.

Пациентов включали в исследование при соблюдении всех правил GCP — Good clinical practice (качественной клинической практики), если они добровольно подписали информированное согласие, соответствовали критериям включения и не имели критериев невключения. Исследование проводилось в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека.

Рандомизация больных. Всего в исследование были включены 697 больных, рандомизированных в группы: А — активной терапии аторвастатином в стабильной дозе 10 мг/сут (n=237); В — активной терапии аторвастатином, предполагавшей титрование дозы препарата от 10 мг/сут максимум — до 80 мг/сут (n=234); С — группа обычной терапии, в том числе с назначением холестеринснижающих препаратов (n=226).

Как показано на рисунке 1, в статистический анализ были включены данные о 655 больных (в группе А — 228, в группе В — 216, в группе С — 211).

Критерии досрочного выведения пациентов из исследования подразделялись на клинические и лабораторные.

К **клиническим критериям** относили следующие: возникновение серьезных нежелательных явлений (в группах А и В оценивалась их возможная связь с приемом аторвастатина); развитие острого коронарного синдрома; симптомы миопатии; острые заболевания или состояния, которые, по мнению врача-исследователя, обуславливали необходимость исключения пациента из исследования либо необходимость открытого назначения лекарственных средств, не разрешенных к применению по условиям данного протокола; решение больного прекратить участие в испытании; решение исследователя исключить пациента из исследования; недостаточная приверженность к проводимому лечению (при приеме <80% или >12% от рекомендованных препаратов).

К **лабораторным критериям** относили повышение активности АсАТ и АлАТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН без клинических проявлений и патологии печени;

повышение активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН.

Очень важным элементом анализа являлась оценка характера терапии в группе С, лечение в которой исследователи назначали на свое усмотрение, при этом обязательного назначения статинов не предполагалось. Однако результаты показали, что по крайней мере в 26 ведущих клинических центрах РФ, принимавших участие в исследовании АТЛАНТИКА, большинство больных первичной гиперхолестеринемией и пациентов с комбинированной гиперлипидемией находились на обычной терапии статинами.

По результатам исследования АТЛАНТИКА, 75% больных в группе С получали терапию статинами, что намного выше, чем в предыдущих сообщениях. Однако в опубликованных недавно результатах многоцентрового российского исследования АЛЬТЕРНАТИВА назначение статинов больным с диагнозом ИБС зарегистрировано в 72% случаев. Это позволяет прийти к выводу, что после многих лет застоя кардиологи

и терапевты РФ осознали необходимость агрессивного лечения статинами пациентов с ИБС и дислипидемиями.

Лидером являлся симвастатин — 53% всех назначений, второе место занимал аторвастатин — 23%, затем следовали флувастатин — 16% и розувастатин — 8% всех назначений. Эти результаты интересно соотносятся с данными проекта DEGREE по применению статинов в Европе (Нидерланды) и США — частота назначения симвастатина там была гораздо ниже (36,9 и 18,7% соответственно), а аторвастатина — гораздо выше (33,8 и 49,7% соответственно), чем в РФ, хотя по частоте назначения розувастатина отличия от РФ были минимальными — 10,6% в Европе и 11,5% в США.

Средние дозы статинов в группе С в исследовании АТЛАНТИКА (по сравнению со средними дозами, назначаемыми в Европе и США), по данным проекта DEGREE, составили для симвастатина — 18,6 мг/сут (в Европе — 22 мг/сут, в США — 30 мг/сут), для аторвастатина — 11,7 мг/сут (в Европе и США —

17 мг/сут), для розувастатина — 14,2 мг/сут (в Европе и США — 11 мг/сут). Таким образом, можно констатировать большую приверженность российских кардиологов и терапевтов к назначению симвастатина в более низких, чем в Европе и США, дозах. В то же время различия в дозах синтетических статинов (назначение которых в РФ, по крайней мере в ведущих клиниках, принимавших участие в исследовании, составляет 31% от всех назначений) не столь значительны.

Общая характеристика обследованных больных

Как указано выше, в результате центральной рандомизации были сформированы три группы больных. Общая характеристика этих групп, представленная в таблицах 1-3, продемонстрировала положительные результаты рандомизации, так как серьезных отличий по основным показателям отмечено не было.

Согласно данным, представленным в таблице 2, средний возраст обследованных незначительно превышал 60 лет, а среди пациентов несущественно преобладали женщины. Средний уровень АД соответствовал характеристике «повышенное давление». Такие факторы риска, как отягощенный семейный анамнез и курение, регистрировались более чем у четверти обследованных лиц. Обращает на себя внимание повышенная масса тела пациентов (индекс массы тела во всех группах — >29 кг/м²), хотя сахарный диабет диагностировался в гораздо меньшем количестве случаев.

Характер сердечно-сосудистой патологии был типичным для российской популяции. Диагноз коронарной болезни сердца был выставлен почти у 80% обследованных, причем у 50% пациентов были приступы стенокардии, а около четверти больных ИБС в прошлом перенесли ОИМ. У большинства пациентов (>85%) диагностирована АГ. Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и признаки хронической сердечной недостаточности выявлены у небольшого количества больных.

Из сопутствующих заболеваний лидировал остеопороз (20,6% — в группе А, 20,8% — в группе В и 19,9% — в группе С). Другую сопутствующую патологию регистрировали значительно реже; ее частота не различалась в трех группах и не могла серьезно повлиять на результаты исследования.

Как следует из данных, представленных в таблице 3, больные получали достаточно активное лечение, причем преобладало назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и β-адреноблокаторов, вслед за которыми шли диуретики, антагонисты кальция и антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны). Подобная терапия позволяла контролировать АД на приемлемом уровне у большинства пациентов. Кроме того, >50% больных получали антиагреганты. Частота назначения коронарных вазодилаторов (в основном нитратов) не превышала 15%, что в 5 раз реже, чем в среднем по РФ. Это делает честь участникам исследования АТЛАНТИКА, еще раз подчеркнув высокий профессиональный уровень исследовательских центров.

Большое значение имела исходная оценка уровня липидов, степени и типов дислипидемии у пациентов, включенных в исследование АТЛАНТИКА (табл. 4). Обнаружены серьезные нарушения липидного состава крови, при этом у всех пациентов была выявлена дислипидемия. Первичная гиперхолестеринемия (тип IIA) была зарегистрирована у 100 (43,9%) больных в группе А, у 94 (43,5%) — в группе В и у 94 (44,5%) — в группе С. Первичная смешанная гиперлипидемия (тип IIB) зарегистрирована у 82 (36%), 93 (43,1%) и у 69 (32,7%) больных в группах

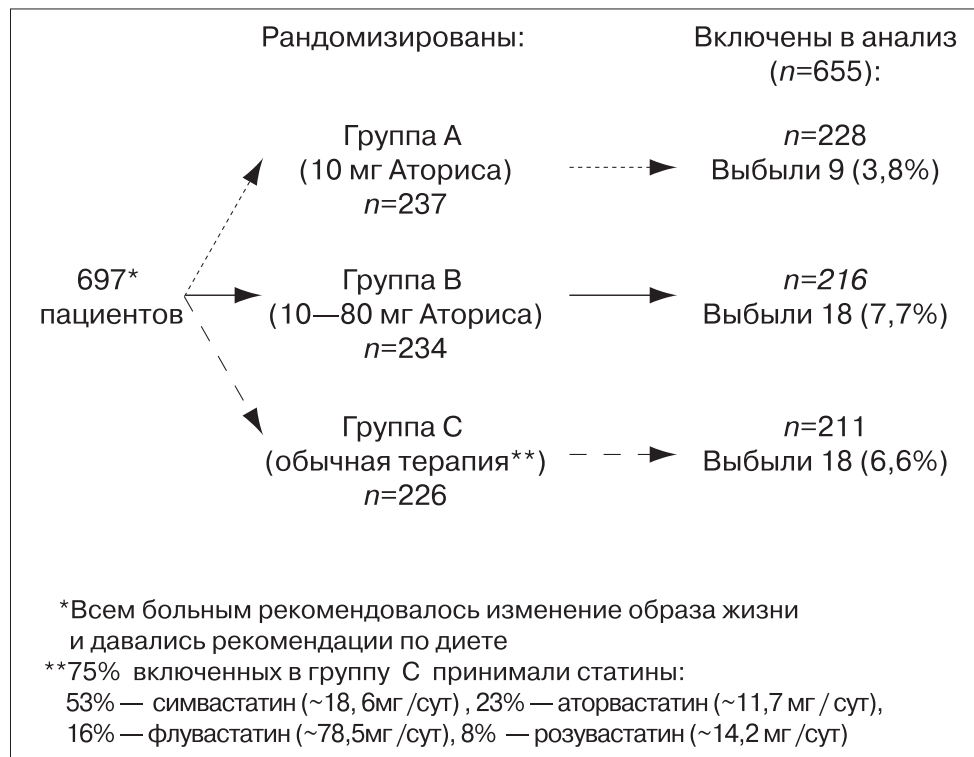


Рис. 1. АТЛАНТИКА: дизайн и основные характеристики исследования

Показатель	Группа А (n=228)	Группа В (n=216)	Группа С (n=211)
Возраст, годы	60,6 ± 8,2	61,4 ± 8,8	60,8 ± 7,5
Мужчины, %	40,4	49,1	43,1
Женщины, %	59,6	50,9	56,9
САД/ДАД, мм рт. ст.	137/84	137/85	140/85
ИМТ, кг/м²	29,4 ± 4,8	29,0 ± 4,3	29,1 ± 4,6
СД 2 типа, %	12,3	8,8	14,2
Отягощенный семейный анамнез, %	25,4	24,1	25,1
Курение, %	26,8	22,7	24,6

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет.

Диагноз	Группа А (n=228)		Группа В (n=216)		Группа С (n=211)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ	194	85,1	189	87,5	183	86,7
ИБС	182	79,8	169	78,2	172	81,5
ИМ	51	22,4	52	24,1	41	19,4
Стенокардия	115	50,4	114	52,8	119	56,4
ХСН	28	12,3	20	9,3	20	9,5
Инсульт	3	1,3	6	2,8	6	2,8
ПНМК	10	4,4	9	4,2	5	2,4

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения.

А, В и С соответственно. Дислипидемия в сочетании с сахарным диабетом 2 типа отмечена у 27 (11,8%), 19 (8,8%) и 30 (14,2%) больных, а гиперлипидемия в сочетании с метаболическим синдромом — у 19 (8,3%), 10 (4,6%) и 18 (8,5%) пациентов в группах А (терапия 10 мг аторвастатина), В (титрование доз аторвастатина) и С (обычная терапия) соответственно.

Несмотря на столь очевидные нарушения липидного состава крови, в большинстве случаев осложнявшие сердечно-сосудистую патологию, анамнестические указания на назначение терапии статинами имелись лишь у 87 (38,2%) больных из группы А, у 95 (44%) — из группы В и у 76 (36%) — из группы С. Эти цифры близки к результатам исследований ОСКАР и MSS.

На основании анализа сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний у большинства пациентов лечение статинами могло быть охарактеризовано как вторичная профилактика — у 196 (86%) в группе А, у 182 (84,3%) в группе В и у 177 (83,9%) в группе С. Тем не менее 32 больных из группы А и по 34 из групп В и С не имели выраженной сердечно-сосудистой патологии, что позволило оценить итоги применения статинов у них как первичную профилактику ИБС и ССО.

Дизайн исследования и титрование дозы аторвастатина в группе В

После включения больного в исследование и рандомизации в соответствующую группу начиналось лечение, продолжавшееся в течение 24 нед с 4 промежуточными визитами (на 4, 8, 12-й и 24-й неделях соответственно).

В группе А больные получали терапию стабильной дозой аторвастатина 10 мг/сут на протяжении всего периода. В группе В больные начинали лечение с дозы 10 мг/сут и на каждом визите при недостижении целевых уровней ХС ЛПНП (<2,5 ммоль/л при вторичной и <3,0 ммоль/л при первичной профилактике), а на 4, 8-й и 12-й неделях соответственно доза аторвастатина удваивалась. Иными словами, на 4 неделе доза могла быть увеличена до 20 мг/сут, на 8-й — до 40 и на 12-й неделе — до 80 мг/сут. Схема титрования дозы аторвастатина показана на рисунке 2. К 4-й неделе лечения (2-му визиту) у 57% пациентов уровень ХС ЛПНП не нормализовался, и всем им доза аторвастатина была повышена до 20 мг/сут. Еще через 4 нед (на 3-м визите) уровень ХС ЛПНП не нормализовался у 37% больных, но дальнейшее повышение дозы аторвастатина (40 мг/сут) было осуществлено только у 25% пациентов. На 4-м визите (к 12-й неделе лечения) 26% больных все еще не достигли целевого уровня липидов, однако повышение дозы аторвастатина до 80 мг/сут осуществлено только у 13% больных. В итоге титрование дозы аторвастатина оказалось весьма осторожным и средняя доза в группе В 4-м периоде (12-24-я недели лечения) достигла только 28,6 мг/сут.

В группе С пациенты находились на обычной терапии, назначенной лечащими врачами. Однако наибольший интерес представляет назначение статинов. На протяжении всего периода исследования 75-78% больных в группе С получали терапию статинами, изменения которой были минимальными как по характеру препаратов, так и по суточным дозам. Характеристика этой терапии была представлена выше.

Для оценки эффективности проводимого лечения (на 4, 8, 12-й и 24-й неделях терапии) основным был анализ динамики уровня ХС ЛПНП и количества пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП. Кроме того, анализировалась динамика других липидных параметров (ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, КА).

Для оценки плеiotропных эффектов лечения предполагалось исследование уровня высокочувствительного С-реактивного белка.

Клиническая оценка включала динамику клинического состояния с анализом динамики частоты сердечных сокращений и АД, а также массы тела в процессе терапии.

Специальная часть исследования была посвящена оценке качества жизни, степени

депрессии и тревоги, а также оценке влияния лечения на эректильную функцию у мужчин, принимавших участие в исследовании (подробные результаты этой части исследования будут опубликованы в виде отдельной статьи).

В качестве инструментов применяли опросник качества жизни (SF-36), госпитальную шкалу депрессии и тревоги (HADS), международный тест оценки эректильной функции (IIEF-15).

Оценка безопасности проводимого лечения основывалась на учете количества нежелательных явлений (НЯ), количества случаев отмены препарата, выбывания пациентов из исследования. Кроме того, анализировали биохимические параметры, связанные с возможностью негативного действия статинов (динамику уровней АлАТ, АсАТ, КФК, а также γ -глутамилтранспептидазы, глюкозы и креатинина).

Результаты и обсуждение

Основными показателями эффективности лечения в исследовании АТЛАНТИКА была динамика уровней атерогенного ХС ЛПНП (рис. 3).

Первое, на что необходимо обратить внимание, — это исходный уровень ХС ЛПНП у больных из группы высокого риска, у которых в 90% случаев имелась доказанная ИБС. Этот показатель варьируется от 4,18 до 4,30 ммоль/л, составив в среднем 4,22 ммоль/л (n=632). Сегодня мы можем сравнить эти параметры с данными по крайней мере трех исследований, также проведенных в последние годы в России и включивших больных ИБС. Показатели, зарегистрированные в исследовании MSS (2005; n=1000, ХС ЛПНП=4,17 ммоль/л), ОСКАР (2006, n=6168, ХС ЛПНП=4,4 ммоль/л) и КЭБ (2007, n=709, ХС ЛПНП=4,30 ммоль/л), в значительной степени соответствуют полученным в нашей работе. Это крайне важно, так как последовательно в четырех разных исследованиях, выполненных в РФ и включивших более 8500 больных ИБС с высоким коронарным риском, подтверждено наличие повышенного уровня атерогенных липидов. Это снимает все сомнения и возможные ограничения к применению статинов в рассматриваемой группе пациентов.

Второй важнейший компонент — динамика уровня ХС ЛПНП в процессе лечения. Как следует из данных, представленных на рисунке 3, уже к 4-й неделе лечения во всех 3 группах было достигнуто достоверное снижение уровня ХС ЛПНП. Даже у больных группы С, получавших статины лишь в 75% случаев, отмечено значимое снижение уровня атерогенных липидов. Однако в группах А и В при назначении стартовой дозы аторвастатина 10 мг/сут было достигнуто достоверно более значимое снижение уровня ХС ЛПНП. Полученный эффект стабильно сохранялся в группах А и С на протяжении всех 24 нед лечения. В группе В при титровании дозы аторвастатина начиная с 8-й недели степень снижения уровня ХС ЛПНП увеличивалась. В итоге к 6-му месяцу терапии снижение уровня ХС ЛПНП составило 24,8% (с 4,19 до 3,07 ммоль/л) в группе обычной терапии (С), включившей назначение статинов 75% больных из группы высокого риска (рис. 4). В группе лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут (группа А) снижение уровня ХС ЛПНП достигало 31,1% (с 4,30 до 2,89 ммоль/л). И наконец, в группе эскалации доз аторвастатина (группа В) снижение уровня ХС ЛПНП было максимальным — 38,6% (с 4,18 до 2,47 ммоль/л), причем

различия между всеми группами были достоверными (рис. 4). Для более точного сравнения результатов в группах был проведен специальный статистический сравнительный анализ достоверности различий. В итоге разница между группами А (10 мг аторвастатина) и С (обычная терапия) составила 6,3% при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,7 до 10,9%. Аналогичное сравнение терапии стабильной дозой аторвастатина 10 мг/сут с лечением, предусматривающим титрование доз препарата (группа В против группы А), позволило выявить разницу 7,6% при 95% ДИ от 3,5 до 11,7%. Совершенно очевидными были различия между группой титрования аторвастатина и обычной терапии (группа В против группы С), составившие 13,9% при 95% ДИ от 9,4 до 18,3%.

Как оценить полученные результаты? Насколько эффективным было лечение в группах? Для этого вновь обратимся к сравнительным исследованиям, проведенным в РФ. Снижение уровня ХС ЛПНП в неорганизованной группе из исследования MSS (только 32% пациентов получали терапию статинами) свидетельствовало о снижении уровня ХС ЛПНП на 22,7% у больных, получавших лечение. В протоколе ОСКАР при

применении 20 мг симвастатина (вазилап) снижение уровня ХС ЛПНП составляло 25,0% от исходного через 8 нед лечения. Это практически полностью соответствует результатам, полученным в группе обычной терапии (-24,8%) в исследовании АТЛАНТИКА, и, видимо, отражает предел снижения уровня липидов при неагрессивной терапии больных из группы высокого риска.

Терапия аторвастатином, как отмечено выше, оказалась гораздо более эффективной. Снижение уровня ХС ЛПНП при применении аторвастатина (Аториса) достигло 31,1% — в среднем за период с 8-й по 24-ю неделю лечения, а максимум составил 35% к 12-й неделе терапии. Это в значительной степени соответствует показателям, полученным в других исследованиях с этим препаратом (Inter-Ars, 12 нед, -35%, и ФАРВАТЕР, 24 нед, -35,2%). Более того, в крупных исследованиях с оригинальным аторвастатином при использовании дозы 10 мг/сут степень снижения уровня ХС ЛПНП оказалась идентичной: в исследовании ASCOT-LLA -33,9%; в исследовании TNT -35% от исходного.

Снижение уровня ХС ЛПНП в группе титрования аторвастатина (средняя доза 28,6 мг/сут) достигло 38,6%, что соответствует данным российского исследования КЭБ (-38,4%), в котором использовался розувастатин в дозе 10 мг/сут. Сходные цифры были получены в крупном международном исследовании IDEAL. По условиям протокола лечение начиналось с максимальной дозы аторвастатина (80 мг/сут), после чего лишь у 13% пациентов доза была уменьшена до 40 мг/сут, и около 6% прекратили его прием. В итоге снижение уровня ХС ЛПНП составило 34,2% от исходного, а максимальное (47,2% от исходного) было зарегистрировано в исследовании TNT в группе больных, принимавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Как видно, использованный в протоколе АТЛАНТИКА генерик не уступал оригинальному аторвастатину по снижению атерогенных липидов, что подтвердило выводы сравнительного исследования Inter-Ars. Таким образом, «овчинка стоит выделки»: следует стремиться к титрованию доз статинов для получения большего эффекта. Можно лишь посоветовать на сдержанность участников программы АТЛАНТИКА: при разрешенном титровании доз аторвастатина до 80 мг/сут лишь 13% пациентов достигли этого рубежа.

Затем был проведен анализ по достижению целевых уровней ХС ЛПНП (менее 3,0 ммоль/л для больных без коронарной болезни сердца и менее 2,5 ммоль/л для пациентов с ИБС, которых было почти 90% среди всех обследованных) на всех этапах лечения (рис. 5). Как видно, минимальным было достижение целевых уровней липидов в группе обычной терапии 34,4% к концу исследования (группа С). И этот результат также был предсказуем. В исследовании MSS уже было показано, что в неорганизованной группе больных ИБС, не все из которых получали холестеринснижающие средства, только 30% достигли целевых уровней липидов.

В группе лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут (группа А) к 24-й неделе целевого уровня ХС ЛПНП достигли 38,9% больных, причем разница в сравнении с группой обычной терапии была достоверной лишь на 4-й и 8-й неделях лечения. Улучшение контроля уровня липидов в группах контроля (например, в группе С в период с 8-й по 12-ю неделю +9,1%) — не редкость даже в более строгих плацебо контролируемых исследованиях. Это связано с феноменом «перекреста», или интенсификации, лечения в группах контроля (назначение активной терапии большему количеству пациентов, увеличение доз препаратов и, что очень важно, больше приверженности больных к выполнению рекомендаций). Этот факт отмечен в исследовании CORONA, в котором к концу наблюдения разница по снижению уровня ХС ЛПНП между группами активного лечения и контроля снизилась на 11%. Аналогично в нашем исследовании 5 больных дополнительно получили статины в группе С в период с 8-й по 12-ю неделю, и дозы препаратов возросли, хотя и незначительно.

Продолжение на стр. 22.

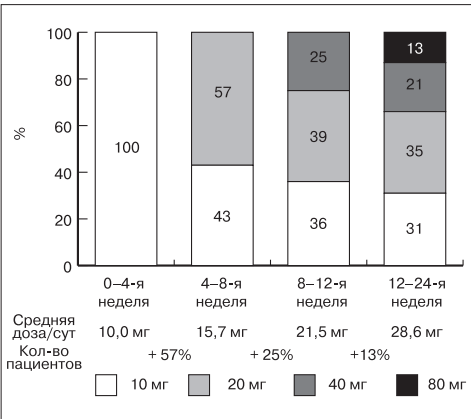


Рис. 2. Изменение дозировок аторвастатина в группе В в исследовании АТЛАНТИКА

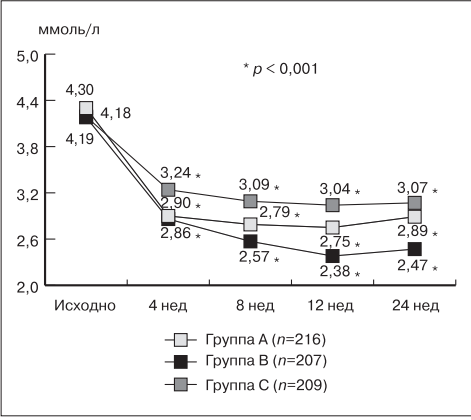


Рис. 3. Изменения уровня ХС ЛПНП в процессе лечения в исследовании АТЛАНТИКА

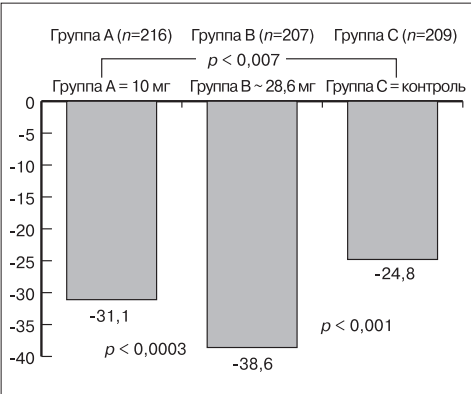


Рис. 4. Изменения уровня ХС ЛПНП (в % от исходного) в процессе лечения в исследовании АТЛАНТИКА

Таблица 3. Характеристика терапии в группах больных, включенных в исследование АТЛАНТИКА						
Группа препаратов	Группа А (n=228)		Группа В (n=216)		Группа С (n=211)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ингибиторы АПФ	138	60,5	141	65,3	139	65,9
β -Адреноблокатор	137	60,1	138	63,9	147	69,7
Диуретики	83	36,4	67	31	64	30,3
Сартаны	13	5,7	9	4,2	6	2,8
Антагонисты кальция	38	16,7	46	21,3	38	18
Коронарные вазодилататоры	33	14,5	28	13	19	9
Антиагреганты	120	52,6	121	56	128	60,7
Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.						

Ю.Н. Беленков, академик РАМН, д.м.н., профессор, В.Ю. Мареев, д.м.н., профессор, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ; Р.Г. Оганов, академик РАМН, д.м.н., профессор, НИЦ профилактической медицины МЗ РФ; Б. Барбик-Жагар от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА, г. Москва, РФ

Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией, высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА

Продолжение. Начало на стр. 19.

Однако основным выводом из представленных на рисунке 5 результатов является целесообразность титрования доз статинов у пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска. Начиная с 8-й недели (первое повышение доз аторвастатина) эта группа имела явное превосходство, в итоге к 24-й неделе лечения 67,6% больных достигли целевых уровней ХС ЛПНП (максимум 73,4% к 12-й неделе). Это, безусловно, весьма позитивный результат. Например, в исследовании КЭБ при терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут всего 62,6% больных ИБС достигли целевых уровней атерогенных липидов, и лишь при повышении доз этот показатель увеличился до 85,2% к 16-й неделе лечения. Снова приходится сожалеть, что титрование доз аторвастатина в исследовании АТЛАНТИКА было недостаточно агрессивным для получения, возможно, еще более впечатляющих результатов. Однако почти три четверти больных, контролируемых уровнем липидов согласно жестким нормам рекомендаций 2007 г. да еще и в условиях многоцентрового исследования, — безусловный успех.

Очень интересным выглядело и деление пациентов на группы первичной и вторичной профилактики. Больные с доказанной коронарной болезнью сердца, у которых лечение статинами являлось средством вторичной профилактики ССО, достигали целевого уровня ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л: в 34,1% случаев — в группе обычной терапии (группа С; n=176), в 36,2% — при терапии аторвастатином 10 мг/сут (группа А; n=185) и в 64,8% — при увеличении доз аторвастатина (группа В; n=176).

При первичной профилактике различия между группами в достижении целевого уровня ХС ЛПНП менее 3 ммоль/л были еще более заметными: 36,4% — в группе С (n=33), 54,8% — в группе А (n=31) и 83,9% — в группе В (n=31). Иными словами, и при первичной, и при вторичной профилактике более агрессивная терапия статинами позволяет гораздо лучше контролировать уровень атерогенных липидов.

Изменение других показателей липидного спектра в процессе лечения статинами

Результаты изменения других основных липидных показателей в процессе 24-недельной терапии представлены в таблице 5.

Как видно, изменения уровней ОХС имели ту же направленность, что и динамика уровня ХС ЛПНП. Во всех трех группах снижение уровня ОХС было высоко достоверным, и между всеми группами имелась значимая разница. В группе С (обычная терапия) снижение уровня ОХС было наименьшим, в группе А (лечение аторвастатином в дозе 10 мг/сут) — более выраженным, а в группе В (титрование доз аторвастатина) — максимальным. Аналогичными были и изменения КА=ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, причем и в этом случае различия между всеми группами были статистически значимыми.

Более интересным выглядела динамика уровня антиатерогенного ХС ЛПВП и ТГ. В группах обычной терапии (группа С) и стабильной дозы аторвастатина 10 мг/сут (группа А) нет достоверных изменений уровней ни ХС ЛПВП, ни ТГ. При этом в группе максимально агрессивного лечения при титровании доз аторвастатина (группа В) отмечено дополнительное достоверное повышение уровня ХС ЛПВП на 13,9% и снижение уровня ТГ на 15,7% от исходного. Следует отметить, что по снижению уровня ТГ разница между группой эскалации доз аторвастатина и двумя оставшимися была

статистически значимой. Это позволяет с еще большей настойчивостью рекомендовать титрование доз аторвастатина, особенно у лиц со смешанной дислипидемией. У пациентов этой категории мы вправе ожидать дополнительного влияния препарата, в том числе на уровень ТГ.

Дополнительные и клинические эффекты лечения

Лечение больных во всех трех группах было клинически эффективным. Специальный анализ показал, что в процессе терапии во всех трех группах достоверно снизился уровень АД: в группе обычной терапии (группа С) — со 139,6/85,2 до 131,9/81,5 мм рт. ст., в группе стабильной дозы аторвастатина (группа А) — со 137/84,1 до 130,6/81 мм рт. ст. и в группе титрования доз аторвастатина (группа В) — со 137,3/84,6 до 129/81,1 мм рт. ст. Подобные изменения регистрировались и в программе ОСКАР. Трудно связать подобное столь значимое снижение АД с непосредственным эффектом статинов, скорее, речь идет о большей агрессивности и эффективности антигипертензивной терапии, которую, как указано выше, проводили больным в процессе исследования АТЛАНТИКА. Однако вопрос о самостоятельном действии статинов на сосудистую стенку и их возможности незначительно (в пределах 3-5 мм рт. ст.) снижать уровень АД остается нерешенным. Результаты ряда исследований, в том числе проведенных в России, подтверждали подобное действие. В то же время в проспективном исследовании ASCOT-LLA гипотензивный эффект длительного лечения аторвастатином отсутствовал.

В проведенном исследовании в двух группах пациентов (С — обычной терапии и А — находившейся на стабильной дозе аторвастатина 10 мг/сут) терапия, включая антигипертензивные препараты, не менялись в период с 4-й по 24-ю неделю. Значимого снижения АД в этих двух группах также не отмечено. Поэтому динамику параметров центральной гемодинамики, включая уровень АД, в процессе увеличения доз аторвастатина (группа В) можно было связать с непосредственным влиянием статинов на уровень АД. Анализ динамики АД позволил выявить достоверное снижение уровня АД в период с 4-й по 24-ю неделю лечения при терапии

аторвастатином в возрастающей дозе (группа В). Снижение АД в группе В в период с 4-й по 24-ю неделю (стабильное антигипертензивное лечение) составило 2,6/1,3 мм рт. ст. (p=0,001), что полностью согласуется с результатами метаанализа по влиянию статинов на уровень АД. Причем эффект статинов тем сильнее, чем выше исходный уровень АД (при исходном АД >130/80 мм рт. ст. снижение достигает 4/1,2 мм рт. ст.).

Подобное действие обусловлено следующими механизмами. Возможностью прямого влияния статинов на функцию эндотелия и растяжимость артериол, что является основной их дополнительного (плейотропного) вазодилатирующего и антигипертензивного действия. Такое действие продемонстрировано в ряде исследований, в том числе с аторвастатином. Однако нельзя не учитывать и дополнительные противовоспалительные эффекты терапии статинами, что проявилось достоверным снижением уровня С-реактивного белка во всех группах лечения (табл. 5).

Динамика частоты сердечных сокращений в процессе лечения статинами была незначительной, как и изменения индекса массы тела, а также концентрации глюкозы и уровня креатинина плазмы.

Безопасность лечения статинами

Опасения по поводу появления побочных реакций при лечении статинами в последнее время ограничивают назначение адекватной терапии в большей степени, чем неверие

в эффективность лечения статинами. Естественно, оценка частоты побочных реакций, как и серьезных осложнений, при которых требуется прекращение терапии статинами, тщательно мониторировалась на протяжении всего исследования.

В итоге к 24-й неделе лечения общее число НЯ составляло 0,5% (у 1 пациента) в группе обычной терапии (С); 4,1% (у 9 пациентов) — в группе лечения стабильной дозой аторвастатина (А) 10 мг/сут и 1,9% (у 4 больных) — в группе титрования доз аторвастатина (В). Среднее количество побочных эффектов достигло 2,1%, что характеризует высокую безопасность терапии.

Частота значительных побочных реакций, которые могли быть связаны с проводимым лечением, составила 1,8% (4 больных) в группе лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и 0,5% (1 пациент) в группе увеличения доз аторвастатина.

Достоверных различий по динамике активности печеночных трансаминаз (АсАТ и АлАТ), а также КФК и побочных эффектов в виде миопатии за весь период наблюдения не выявлено. Только у одного пациента из группы В (титрование доз аторвастатина) отмечено повышение уровня АлАТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН на 2-м визите (8-я неделя), и в дальнейшем дозу аторвастатина у этого больного не повышали. Ни одного случая клинически выраженной миопатии на протяжении всего исследования зарегистрировано не было.

Основным выводом по безопасности терапии является отсутствие достоверных различий между частотой НЯ в группе обычной терапии (группа С) и титрования доз аторвастатина (группа В) на всех этапах исследования.

Таким образом, результаты первого российского многоцентрового сравнительного исследования по повышению доз статинов при лечении больных с высоким сердечно-сосудистым риском позволяют сделать следующие выводы:

- лечение любыми статинами больных ИБС и/или с высоким сердечно-сосудистым риском эффективно (достоверно снижает уровень липидов);
- проще и рациональнее сразу начинать лечение аторвастатином (Аторисом) в дозе 10 мг/сут;
- по данным исследования АТЛАНТИКА, аторвастатин (Аторис) не уступает по эффективности (степени снижения уровня атерогенных липидов) оригинальному аторвастатину;
- начало терапии аторвастатином позволяет достигать целевых уровней липидов у достоверно большего количества пациентов;
- при титровании дозы аторвастатина эффект лечения существенно возрастает как при первичной, так и при вторичной профилактике и позволяет нормализовать уровень атерогенных липидов у 73,4% больных с высоким сердечно-сосудистым риском;
- лечение статинами (в частности, Аторисом) высокостатистически и не имеет серьезных ограничений.

Список участников рабочей группы исследования АТЛАНТИКА:

Ф.Т. Агеев, Д.М. Аронов, М.В. Архипов, М.В. Балуда, О.Л. Барбараш, М.Г. Бубнова, Э.Г. Волкова, Л.И. Гапон, М.Г. Глезер, Ю.И. Гринштейн, В.С. Гуревич, Р.С. Карпов, Ю.А. Карпов, Л.И. Кательницкая, В.В. Кухарчук, В.Ю. Мареев, С.Ю. Марцевич, С.В. Недогода, Ю.П. Никитин, А.В. Панов, Н.В. Перова, Н.И. Тарасов, В.П. Тюрин, А.Л. Хохлаев, О.А. Хрусталев, Е.В. Шляхто, В.В. Якусевич.

Список литературы находится в редакции. Кардиология, 2008, № 11

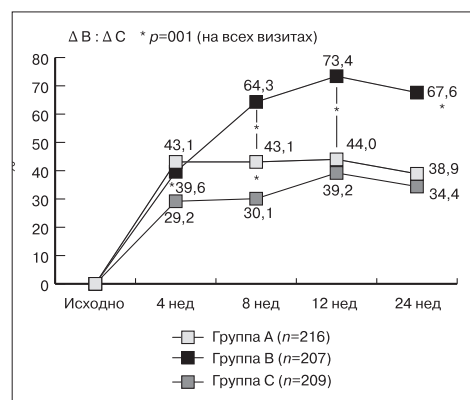


Рис. 5. Количество больных (в %), достигших целевых уровней атерогенного ХС ЛПНП в процессе лечения в исследовании АТЛАНТИКА

Таблица 4. Показатели липидного состава крови в группах больных, включенных в исследование АТЛАНТИКА*

Показатель	Группа А (n=228)	Группа В (n=216)	Группа С (n=211)
ОХС, ммоль/л	6,47 (4,19-8,00)	6,30 (4,33-7,91)	6,33 (4,08-8,00)
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,30 (2,52-6,39)	4,18 (2,54-6,58)	4,19 (2,56-6,01)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,35 (0,68-3,45)	1,29 (0,10-2,57)	1,31 (0,61-2,70)
ТГ, ммоль/л	1,76 (0,47-4,50)	1,82 (0,30-4,47)	1,83 (0,41-4,49)
КА (ХС ЛПНП / ХС ЛПВП)	3,4 (0,8-8,8)	3,7 (1,2-11,5)	3,4 (1,2-6,9)
ОХС/ХС ЛПВП	5,1 (2,2-10,8)	5,4 (2,7-12,0)	5,1 (2,5-9,6)

Примечания: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; КА — коэффициент атерогенности; * — данные представлены как средние значения (разброс показателей).

Таблица 5. Динамика показателей липидного состава крови (в % от исходных) через 24 нед лечения в группах больных, включенных в исследование АТЛАНТИКА

Показатель	Группа А (n=216)	Группа В (n=207)	Группа С (n=209)	Р А-В	Р В-С	Р А-С
ОХС	-23,1*	-28,6*	-18,2*	0,0001	0,00001	0,002
ХС ЛПВП	6,2	13,9	5,2	нд	нд	нд
ТГ	-9,9*	-15,7*	-4,7*	нд	0,009	нд
КА (ХС ЛПНП / ХС ЛПВП)	-29,3*	-37,2*	-22,9*	0,013	0,00001	нд
Вч-СРБ	-27,6*	-26,1*	-21,8	нд	нд	нд

Примечания: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; КА — коэффициент атерогенности; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; нд — недостоверно; * — достоверные различия по сравнению с исходными значениями (p<0,001).