

# Предикторы раннего ответа на стартовую высокодозовую липидснижающую терапию у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, М.А. Воробьева

Российский университет дружбы народов, г.Москва

**Цель.** Изучение характера и предикторов выраженности ответа и переносимости интенсивной липидснижающей терапии (аторвастатин 80 мг/сут) у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

**Материал и методы.** Обследовали 187 пациентов (120 мужчин, средний возраст  $60,8 \pm 8,6$  лет) с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и концентрацией холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП)  $>1,8$  ммоль/л или холестерина нелипопротеидов высокой плотности (ХС-нелВП)  $>2,6$  ммоль/л. До и через 4 недели после начала терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут оценивали показатели липидного спектра, углеводного обмена, функции печени (АСТ и АЛТ) и мышечного повреждения (КФК).

**Результаты.** Через 1 месяц после начала лечения целевого уровня ХС-ЛНП  $<1,8$  ммоль/л достигли 76 (40,6%) больных, целевого уровня ХС-нелВП  $<2,6$  ммоль/л – 81 (43,3%), целевых уровней обоих показателей – 36 (19,2%). За время наблюдения не было выявлено побочных эффектов со стороны печени и мышечной ткани. Методом многофакторного корреляционно-регрессионного анализа были выявлены следующие независимые предикторы достижения целевых уровней липидов: исходный уровень ХС-ЛНП (отношение шансов [ОШ]=0,042, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,005-0,363), исходный уровень общего холестерина (ОШ=0,053, 95% ДИ 0,010-0,294) и исходный уровень ХС-нелВП (ОШ=0,085, 95% ДИ 0,015-0,434).

**Вывод.** Краткосрочная интенсивная терапия статинами хорошо переносится, но эффективна только у 40,6% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Более низкий исходный уровень ХС-ЛНП ассоциируется с достижением его целевых значений.

**Ключевые слова.** Статины, интенсивная терапия статинами, эффективность, аторвастатин.

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 37-41.**

**В** настоящее время статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) – являются основной группой препаратов, снижающих уровень холестерина и применяемых с целью профилактики сердечно-сосуди-

стых событий. Эффективность данного класса препаратов подтверждена многими рандомизированными клиническими исследованиями [1-3], а исследования последних 15 лет (IDEAL, TNT, PROVE IT–TIMI-22) показали, что интенсивная терапия статинами хорошо переносится, безопасна и более эффективно снижает частоту сердечно-сосудистых событий и смертность, чем применение средних и низких доз статинов [4-6].

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин инвалидизации и смерти в большинстве развитых стран [7]. Мета-анализы крупных рандомизированных клинических исследований отчетливо продемонстрировали, что модификация факторов риска, в частности снижение уровня ХС-ЛНП, значительно уменьшает вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [8-11]. Статины успешно применяют как для первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Однако мета-анализ ряда крупных клинических исследований, предполагавших применение высоких доз статинов (JUPITER, IDEAL, SPARCL, TNT), показал, что существует большая вариабельность ответа на интенсивную липидснижающую терапию. 78,3% пациентов, получавших высокодозовую терапию статинами, не достигали уровня ХС-ЛНП  $<1,3$  ммоль/л, 40,4% –  $<1,8$  ммоль/л, 12,7% –  $<2,6$  ммоль/л. При этом риск сердечно-сосудистых событий достоверно коррелировал с выраженностью ответа на липидснижающую терапию. Чем ниже была концентрация достигнутого ХС-ЛНП, тем меньше была частота развившихся сердечно-сосудистых событий [12]. Многие больные, несмотря на медикаментозную терапию и изменение образа жизни, не достигают целевого уровня липидов и остаются в зоне высокого сердечно-сосудистого риска. Так, в исследовании EUROASPIRE IV 85,7% пациентов получали терапию статинами, но лишь у 19,5% концентрация ХС-ЛНП была в пределах целевых значений [13].

В современных клинических рекомендациях по лечению дислипидемии Европейского общества кардиологов (ЕОК), Российского кардиологического общества (РКО), Американской ассоциации сердца (ААС), помимо расширения показаний к медикаментозной липидмодифицирующей терапии, обращает на себя внимание тенденция к изменению интенсивности ее режимов [14-16]. ААС отказалась от целевых уровней липидов, одна-

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64

ко выделяет группы пациентов, нуждающихся в терапии статинами, и вводит новую систему оценки сердечно-сосудистого риска, что обуславливает рост числа больных, которым показана агрессивная терапия статинами. В практических руководствах, разработанных ЕОК и РКО, сохраняется понятие целевых уровней липидов, но отмечается некоторое их изменение. Больным очень высокого сердечно-сосудистого риска рекомендуется достижение более низких уровней ХС-ЛНП с помощью применения высоких доз статинов.

В настоящее время продолжают активно изучаться эффекты высокодозовой терапии статинами, в том числе влияние на функциональное состояние эндотелия, воспалительный и окислительный статус, инсулинорезистентность, функцию печени, мышечную ткань. Остается открытым вопрос об основных предикторах выраженности ответа и переносимости стартовой интенсивной липидснижающей терапии. В российской популяции эффекты агрессивной липидмодифицирующей терапии практически не изучены.

Целью исследования было изучение характера и предикторов выраженности ответа и переносимости стартовой интенсивной липидснижающей терапии (аторвастатин 80 мг/сут) у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

#### Материал и методы

В исследование были включены 187 пациентов (120 мужчин) в возрасте от 40 до 85 лет включительно с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП)  $>1,8$  ммоль/л или холестерина нелипопротеидов высокой плотности (ХС-неЛВП)  $>2,6$  ммоль/л при уровне триглицеридов (ТГ) менее 4,5 ммоль/л натощак. Критериями исключения были непереносимость статинов, беременность и кормление грудью, заболевания печени в активной фазе, плазменный аферез.

Исходно и через 4 недели от начала терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут оценивали лабораторные показатели липидного спектра, углеводного обмена, функции печени (АСТ и АЛТ) и мышечного повреждения (КФК).

Основные исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. У 58,3% пациентов в анамнезе было чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), у 12,8% — аортокоронарное шунтирование (АКШ). У 7,5% ранее диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, у 15,5% — фибрилляция предсердий. Средний уровень глюкозы сыворотки крови составил  $6,58 \pm 2,72$  ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по СКД-ЕР1, —  $71,8 \pm 13,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, медиана концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) — 5,3 мг/дл (от 0,5 до 97,9), концентрация мочевой кислоты —  $374,7 \pm 110,86$  ммоль/л, среднее систолическое АД (САД) —  $133,9 \pm 18,6$  мм рт. ст., диастолическое —  $76,1 \pm 10,6$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) —  $70,9 \pm 11,9$  в минуту.

Пациенты получали стандартную терапию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) (85,0%),  $\beta$ -адреноблокаторы (80,7%), блокаторы кальциевых каналов (16,6%), нитраты (6,4%), аспирин (90,9%), клопидогрел (44,4%), тикагрелор (7,5%), пероральные анти-

**ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика пациентов**

Показатели	Значение
Мужчины/женщины, n	120/67
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	60,8 $\pm$ 8,6
Курящие, n (%)	78 (41,7)
Абдоминальное ожирение, n (%)	121 (64,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	168 (89,8)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	136 (72,7)
Перенесенный ишемический инсульт, n (%)	56 (29,9)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	41 (21,9)
ХСН II функционального класса по NYHA, n (%)	102 (54,5)
ХСН I функционального класса по NYHA, n (%)	66 (35,3)
Фракция выброса левого желудочка, % (M $\pm$ SD)	48 $\pm$ 8
Хроническая болезнь почек, n (%)	23 (12,3)
вчСРБ $>2,0$ мг/дл, n (%)	81 (43,3)
ОХС, ммоль/л (M $\pm$ SD)	5,58 $\pm$ 1,63
ХС-ЛВП, ммоль/л (M $\pm$ SD)	1,09 $\pm$ 0,32
ХС-ЛНП, ммоль/л (M $\pm$ SD)	3,49 $\pm$ 1,33
ТГ, ммоль/л (M $\pm$ SD)	2,16 $\pm$ 1,40
ХС-ЛНП, ммоль/л (M $\pm$ SD)	0,88 $\pm$ 0,37
ХС-неЛВП, ммоль/л (M $\pm$ SD)	4,52 $\pm$ 1,51
Терапия статинами в анамнезе, n (%)	139 (74,3)

коагулянты (5,9%). Большинство пациентов с сахарным диабетом (97,5%) получали медикаментозную гипогликемическую терапию, в том числе 31,7% из них — комбинированную терапию гликлазидом и метформином, 26,8% — монотерапию метформином, 18,8% — монотерапию гликлазидом, 18,8% — монотерапию инсулином.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Применяли методы вариационной статистики с учетом типа распределения данных. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

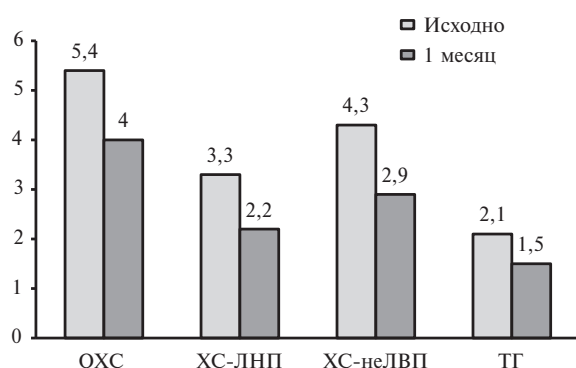
#### Результаты

Через 1 месяц после начала лечения целевого уровня ХС-ЛНП  $<1,8$  ммоль/л достигли 76 (40,6%) из 187 больных, целевого уровня ХС-неЛВП  $<2,6$  ммоль/л — 81 (43,3%), целевых уровней обоих показателей — 36 (19,2%). У 69 (36,9%) пациентов достигнутая концентрация ХС-ЛНП находилась в пределах 1,80-2,58 ммоль/л, у 17 (9,1%) — 2,59-3,23 ммоль/л, у 13 (7,0%) — 3,24-3,88 ммоль/л, у 8 (4,3%) — 3,89-4,52 ммоль/л, у 2 (1,1%) — 4,52-5,17 ммоль/л. Снижение уровня ХС-ЛНП на 50% и более от исходного было отмечено у 18 (9,6%) больных. Среди пациентов, достигших и не достигших целевой концентрации ХС-ЛНП, ее снижение на 50% и более наблюдалось у 10 (13,2%) и 8 (7,2%) пациентов, соответственно.

На фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут средние концентрации общего холестерина и его фракций (за исключением холестерина липопротеидов высокой плотности — ХС-ЛВП) достоверно снизились в общей выборке (рис. 1), а также в группах пациентов достигших и не достигших целевых уровней ХС-ЛНП (табл. 2, 3) и ХС-неЛВП (табл. 4, 5).

За время наблюдения не было выявлено побочных эффектов со стороны печени и мышечной ткани.

Группы пациентов, достигших и не достигших целевого уровня ХС-ЛНП, достоверно не отличались по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 6). В группе пациентов, не достигших целевого



**Рис. 1.** Динамика уровней липидов (ммоль/л) в общей группе ( $p < 0,05$  во всех случаях)

уровня ХС-ЛНП, была недостоверно выше доля пациентов с  $v\text{СРБ} > 2$  мг/дл, а также были достоверно выше исходные концентрации общего холестерина (ОХС), ХС-ЛНП и ХС-неЛВП ( $p < 0,0001$ ). Методом многофакторного корреляционно-регрессионного анализа были выявлены следующие независимые предикторы раннего ответа на высокодозовую терапию аторвастатином: исходные концентрации ХС-ЛНП (ОШ=0,042, 95% ДИ 0,005-0,363), ОХС (ОШ=0,053, 95% ДИ 0,010-0,294) и ХС-неЛВП (ОШ=0,085, 95% ДИ 0,015-0,434). Соответственно, исходные высокие значения ХС-ЛНП были предиктором недостаточного снижения его уровня в ответ на интенсивную липидснижающую терапию (ОР=1,75, 95% ДИ 1,028-2,99).

### Обсуждение

Значение дислипидемии в прогнозировании сердечно-сосудистого риска хорошо известно. ХС-ЛНП рекомендован в качестве основной цели липидмодифицирующей терапии во многих руководствах по лечению дислипидемии [14-16]. С учетом тенденции к интенсификации липидснижающей терапии привлекает к себе внимание оценка эффектов применения высоких доз статинов и факторов, способствующих достижению целевой концентрации ХС-ЛНП.

Мы изучали эффективность и безопасность интенсивной липидмодифицирующей терапии и предикторы раннего ответа на нее, которые недостаточно изучены у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Ограничения исследования – небольшой размер выборки и короткий период наблюдения, что следует учитывать при оценке результатов.

Предшествующие исследования показали невысокую частоту побочных эффектов при применении агрессивной липидснижающей терапии [1,17], однако она была менее эффективной у больных с высоким сердечно-сосудистым риском [18]. В среднем частота достижения целевого уровня ХС-ЛНП у таких пациентов не превышала 40-50% [18-21]. Одним из основных предикторов ответа на терапию статинами был мужской пол [18,20-22]. Обсуждалось возможное влияние расовой принадлежности на резистентность к липидснижающей терапии. В отдельных исследованиях были получены данные о большей эффективности липидмодифицирующей терапии у представителей негроидной расы, однако исключительно в достижении целевого уровня ХС-ЛВП. Достоверность влияния расовой принадлежности на достижение ХС-ЛНП не была подтверждена. В одном исследовании оценивали динамику содержания липидов на фоне медикаментозной и немедикаментозной терапии у 239 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Целевые концентрации ХС-ЛВП, ХС-ЛНП и ТГ были достигнуты у 42%, 47% и 70% пациентов, соответственно, а целевые значения всех трех показателей – только у 14,6%. Среди предикторов снижения концентрации ХС-ЛНП до целевого значения были мужской пол и артериальная гипертензия. Целевой уровень ХС-ЛВП чаще достигался у женщин, представителей негроидной расы, больных с более низкими значениями индекса массы тела и ТГ. Факторами, способствующими достижению целевого уровня ТГ, были мужской пол и высокий уровень ХС-ЛВП [21]. Факторами, ассоциировавшимися с достижением целевых уровней липидов, в различных исследованиях были артериальная гипертензия [18,20-21], сахарный диабет [18], пожилой возраст [18,20], более низкий исходный уровень ТГ и

**ТАБЛИЦА 2.** Динамика уровней липидов у пациентов ( $n=76$ ), достигших целевого уровня ХС-ЛНП

Показатели	Исходно	1 мес	p	$\Delta\%$	$\Delta\text{абс}$
ОХС, ммоль/л	4,81±1,10	3,33±0,36	0,007	-28,2±14,6	-1,47±1,02
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,83±1,12	1,57±0,23	0,01	-38,7±0,27	-1,27±1,08
ХС-ЛОЛНП, ммоль/л	0,91±0,52	0,63±0,33	0,04	-22,7±22,6	-0,24±0,31
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,05±0,22	1,13±0,28	0,16	+4,8±11,6	+0,05±0,13
ХС-неЛВП, ммоль/л	3,75±0,89	2,20±0,26	0,008	-37,6±17,01	-1,52±0,99
ТГ, ммоль/л	1,98±1,13	1,38±0,72	0,04	-23,1±22,2	-0,53±0,68

**ТАБЛИЦА 3.** Динамика уровней липидов у пациентов ( $n=111$ ), не достигших целевого уровня ХС-ЛНП

Показатели	Исходно	1 мес	p	$\Delta\%$	$\Delta\text{абс}$
ОХС, ммоль/л	5,57±1,53	4,24±0,75	0,000002	-21,7±14,6	-1,37±1,17
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,58±1,26	2,42±0,54	0,0000002	-28,4±16,7	-1,17±1,03
ХС-ЛОЛНП, ммоль/л	0,81±0,32	0,66±0,30	0,00004	-20,7±26,2	-0,2±0,26
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,11±0,35	1,16±0,37	0,06	+7,6±17,3	+0,06±0,16
ХС-неЛВП, ммоль/л	4,45±1,45	3,09±0,68	0,000002	-28,1±15,9	-1,43±1,17
ТГ, ммоль/л	1,95±1,26	1,53±0,96	0,00016	-18,8±28,8	-0,44±0,92

**ТАБЛИЦА 4. Динамика уровней липидов у пациентов (n=81), достигших целевого уровня ХС-неЛВП**

Показатели	Исходно	1 мес	p	Δ%	Δабс
ОХС, ммоль/л	4,88±1,07	3,38±0,36	0,0007	-28,2±12,2	-1,47±0,88
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,09±0,90	1,75±0,27	0,0007	-39,1±17,7	-1,32±0,88
ХС-ЛОНП, ммоль/л	0,67±0,29	0,48±0,20	0,0012	-25,4±8,6	-0,19±0,16
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,10±0,29	1,60±0,28	0,35	+5,6±18,1	+0,04±0,16
ХС-неЛПВП, ммоль/л	3,76±0,89	2,20±0,21	0,00066	-37,4±14,9	-1,50±0,90
ТГ, ммоль/л	1,45±1,62	1,04±0,39	0,0015	-25,4±18,6	-0,40±0,34

**ТАБЛИЦА 5. Динамика уровней липидов у пациентов (n=106), не достигших целевого уровня ХС-неЛВП**

Показатели	Исходно	1 мес	p	Δ%	Δабс
ОХС, ммоль/л	5,73±1,60	4,39±0,72	0,000002	-20,4±14,1	-1,34±1,24
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,64±1,40	2,49±0,59	0,000004	-27,0±17,0	-1,16±1,10
ХС-ЛОНП, ммоль/л	0,93±0,38	0,74±0,30	0,0007	-18,9±28,2	-0,20±0,30
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,08±0,35	1,15±0,39	0,014	+7,0±15,2	+0,07±0,15
ХС-неЛПВП, ммоль/л	4,64±1,49	3,25±0,63	0,000002	-26,3±15,9	-1,41±1,24
ТГ, ммоль/л	2,24±1,37	1,75±1,02	0,002	-16,9±30,7	-0,48±1,04

ХС-ЛНП [20].

Однако были получены и противоположные данные о влиянии ряда из перечисленных факторов на эффективность липидснижающей терапии, в частности, в международном исследовании, целью которого была оценка частоты достижения целевых уровней ХС-неЛВП. В него были включены 9955 больных старше 20 лет с дислипидемией, получавших липидснижающую терапию. Целевой уровень ХС-неЛВП был достигнут у 86%, 70% и 52% больных низкого, умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска, соответственно. Во всей выборке концентрация ХС-неЛВП снизилась в среднем на 63%. Целевая концентрация ХС-ЛНП была достигнута у 73% пациентов, в том числе у 86%, 74% и 67% в группах низкого, умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска, соответственно. У пациентов с уровнем ТГ выше 2,3 ммоль/л достижение целевого уровня ХС-неЛВП отмечалось реже, чем у пациентов с концентрацией ТГ ниже 2,3 ммоль/л (35% и 69%, соответственно;  $p < 0,0001$ ). Частота достижения целевого уровня ХС-ЛНП также была ниже у больных с уровнем триглицеридов выше 2,3 ммоль/л (67% и 74%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Среди пациентов с ИБС и, как минимум, двумя факторами риска целевые концентрации ХС-неЛВП и ХС-ЛНП были достигнуты лишь в 34% и 30% случаев, соответственно. Отсутствие достижения целевых уровней как ХС-ЛНП, так и ХС-неЛВП чаще наблюдалось в Латинской Америке, реже – в Европе ( $p < 0,001$ ). Предикторами неэффективности терапии были мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, ИБС и метаболический синдром ( $p < 0,0001$  во всех случаях) [19].

Полученные нами данные подтверждают хорошую переносимость высокодозовой терапии статинами. Частота достижения целевого уровня ХС-ЛНП составила 40,6% и практически не отличалась от таковой в аналогичных исследованиях. Мы не выявили корреляции достижения целевого уровня липидов с полом, возрастом, сопутствующими заболеваниями, проводимой терапией, курением и другими факторами риска. Достоверным предиктором раннего ответа на интенсив-

ную липидснижающую терапию был исходный уровень ХС-ЛНП.

### Заключение

Краткосрочная интенсивная терапия статинами хорошо переносится, но эффективна только у 40,6% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Более низкий исходный уровень ХС-ЛНП ассоциируется с достижением его целевых значений.

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
3. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1 CD004816.
4. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
5. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al; for the TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: Does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93:154-8.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigator. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
7. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheet No. 317. Geneva, Switzerland: WHO; 2011. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html>. Accessed April 13, 2011.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
9. Deedwania P, Barter P, Carmena R et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;368:919-28.
10. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
11. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1427-1436.
12. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
13. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Feb 16. doi: 10.1177/2047487315569401. pii: 2047487315569401. [Epub ahead of print].
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-S45.
15. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.



16. Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). М, 2012, [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek\\_lipid\\_2012.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf)
17. Мареев ВЮ, Беленков ЮН, Оганов РГ, и др. от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. Кардиология 2008;11:4–13.
18. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 2009;120:28-34.
19. Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, et al. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population. *Atherosclerosis*. 2012;224(1):150-3.
20. Yu BL, Zhao SP, Peng DQ, et al. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in the CHILLAS trial. *Int J Cardiol* 2013;168(4):4340-2.
21. Putzer G, Roetzheim R, Ramirez AM, et al. Compliance with recommendations for lipid management among patients with type 2 diabetes in an academic family practice. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(2):101-7.
22. Michelis KC, Hassouna B, Owlia M, et al. Effect of electronic prescription on attainment of cholesterol goals. *Clin Cardiol* 2011;34(4):254-60.
23. Arnold SV, Kosiborod M, Tang F, et al. Patterns of statin initiation, intensification, and maximization among patients hospitalized with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2014;129:1303-9.

### Predictors of early response to high-dose lipid-lowering treatment in high cardiovascular risk patients

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde, M.A. Vorobyeva

**Aim.** To investigate the efficacy and predictors of attainment of target LDL-C during short-term high-dose statin therapy

(atorvastatin 80 mg/day) in patients with high cardiovascular risk.

**Material and methods.** We evaluated efficacy and safety of one-month of high-dose statin therapy (atorvastatin 80 mg/day) in 187 patients (120 male, 60.8±8.6 years of age) with a history of cardiovascular disease and fasting low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) >1.8 mmol/l or non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) >2.6 mmol/l.

**Results.** At one month target LDL-C level <1.8 mmol/L and target non-HDL-C <2.6 mmol/L were achieved in 76 patients (40.6%) and 81 patients (43.3%), respectively, and both targets were achieved in 36 patients (19.2%). There were no signs of muscle or liver injury. Multivariate logistic regression analysis revealed the following independent predictors of LDL-C goal attainment: baseline LDL-C (OR=0.042, 95% CI 0.005-0.363), baseline TC (OR=0.053, 95% CI 0.010-0.294) and baseline non-HDL-C (OR=0.0853, 95% CI 0.015-0.434).

**Conclusion.** Short term high-dose statin therapy is well-tolerated, but effective only in 40.6% of high cardiovascular risk patients. Baseline LDL-C may be a predictor of early response in this patient population. Lower baseline LDL-C was associated with attainment of target LDL-C.

**Key words.** *Statins, intensive statin therapy, efficacy, atorvastatin.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 37-41.**