

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
КАРДИОПРОТЕКЦИИ АТОРВАСТАТИНОМ В ВЫСОКИХ ДОЗАХ
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

И.Д. Астраханцева^{1,3}, И.А. Урванцева^{1,3}, А.С. Воробьев^{1,3}, К.Ю. Николаев^{2,3}

¹ *БУ ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»
628403, г. Сургут, просп. Ленина, 69/1*

² *НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

³ *БУ ВО ХМАО-Югры Сургутский государственный университет
628403, г. Сургут, просп. Ленина, 1*

Согласно современным рекомендациям, статины являются неотъемлемой частью лечения острых форм ишемической болезни сердца. Кардиопротекторные эффекты аторвастатина у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) многогранны и максимально проявляются в высоких дозах. Целью настоящего обзора является анализ данных международной медицинской литературы по применению высоких доз аторвастатина у больных ОКС. Результаты анализа демонстрируют отчетливое снижение сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, позитивное воздействие на ключевые патофизиологические процессы при ОКС.

Ключевые слова: аторвастатин, острый коронарный синдром, кардиопротекция.

Ишемическая болезнь сердца и, в особенности, ее острые формы – острые коронарные синдромы (ОКС), по-прежнему продолжают занимать наибольший удельный вес в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и инвалидизации населения трудоспособного и пожилого возраста Российской Федерации. Несмотря на значительные высокотехнологические достижения в хирургическом лечении пациентов со стабильной стенокардией и ОКС, риск кардиоваскулярных осложнений и повторных неблагоприятных клинических событий остается очень высоким. Это обусловлено тем, что проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования (АКШ) обеспечивает устранение «сосудистой причины» – атеротромботической обструкции пораженных коронарных артерий и восстановление кровотока к поврежденному миокарду, при этом не оказывая значимого влияния на «миокардиальные

причины» ИБС и ОКС – комплексные патофизиологические процессы, лежащие в основе развития и прогрессирования ишемии миокарда [1, 2].

В настоящее время ИБС и ОКС международным кардиологическим сообществом рассматриваются как сложные клинко-патофизиологические синдромы, в развитии которых могут принимать участие самые разные механизмы: критический коронарный стеноз, тромбоцитарные нарушения и коагулопатии, микрососудистая и эндотелиальная дисфункция, артериальное и миокардиальное воспаление, проксимальные и дистальные вазоспазмы.

Установлено, что каждый из перечисленных патофизиологических процессов вносит свой вклад в ишемию миокарда вне зависимости от активности коронарного атеросклероза.

Так, в ряде *postmortem* морфологических исследований миокарда у лиц, умерших от некар-

Астраханцева Ирина Дмитриевна – врач-кардиолог, e-mail: astrakirina@yandex.ru

Урванцева Ирина Александровна – канд. мед. наук, главный врач, зав. кафедрой кардиологии МИ СурГУ

Воробьев Антон Сергеевич – врач-кардиолог, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии

Николаев Константин Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии

диальных причин, выявлено наличие *тромбов* на интима коронарных артерий независимо от наличия и выраженности атеросклеротических бляшек [3].

Эндотелиальная дисфункция, играющая важную роль в развитии ИБС/ОКС посредством нарушения регуляции сосудистого тонуса, тромбоцитарной активации, адгезии лейкоцитов, тромбообразования, является достоверным предиктором ИБС/ОКС у пациентов как с наличием коронарообструкции, так и без таковой [4–6].

В исследовании пациентов, перенесших ЧКВ, острые сердечно-сосудистые события развивались на фоне *микрососудистой коронарной дисфункции* как при ангиографически «чистых» коронарных артериях, так и при выраженной атеросклеротической обструкции [6].

Воспаление также является значимым патофизиологическим компонентом. Макрофаги и Т-лимфоциты секретируют медиаторы воспаления (цитокины, хемокины, факторы роста, энзимы, дизинтегрины), которые активируют клетки эндотелия, повышают вазореактивность, модулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, а также повреждение эндотелия и прогрессию атеросклероза. Важно отметить, что высокие плазменные уровни С-реактивного протеина (С-РП) являются фактором риска ИБС / ОКС у мужчин среднего возраста в общей популяции; повышенные концентрации С-РП установлены у пациентов со стабильной стенокардией как с наличием коронарной обструкции, так и без таковой [7, 8].

И наконец, *вазомоторная реактивность*, которая традиционно считалась предшественником атеросклероза, в настоящий момент рассматривается как независимый предиктор ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц женского пола без (или с наличием минимальных) стенозов коронарных артерий [9].

В 2012 г. М. Marzilli и соавторы представили все перечисленные процессы в «концепции, центрированной на ишемии кардиомиоцита» (*myocardial cell ischemia centered concept*) [10].

Даже у больных ОКС с подъемом сегмента ST, при котором разрешение острой коронарной тромбозации является жизненно важным компонентом лечения, течение и прогноз ИБС в постинфарктном периоде во многом определяется не только «подходом, центрированным на бляшке» (*obstructive «plaque-centric» approach*), но и «концепцией, центрированной на ишемии кардиомиоцита», что и должно определять многокомпонентную терапевтическую стратегию [10–12].

Длительное время терапия статинами рассматривалась только как долгосрочное направление по снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с хронической ИБС. В настоящее время

эта группа лекарственных средств занимает прочные позиции в лечении пациентов с ОКС, а отдельные ее эффекты все еще продолжают активно изучаться [13].

Целью настоящего обзора является анализ данных международной медицинской литературы по применению высоких доз аторвастатина у больных ОКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Произведен поиск медицинской литературы за последние 10 лет в доступных наукометрических базах данных (*elibrary.ru, pubmed.org, Web of Science, Scopus, Google Scholar*) по изучаемым параметрам (*аторвастатин, острый коронарный синдром, кардиопротекция*); выполнен анализ релевантных источников литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм действия статинов обусловлен конкурентным ингибированием активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Имеются убедительные данные, подтверждающие их эффективность в снижении смертности и частоты сердечно-сосудистых событий у лиц с острыми и хроническими формами ИБС. Однако это свойство определяется не только гиполипидемическим действием, но и нелипидными — «плейотропными» эффектами. Известно, что ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы не только уменьшает синтез эндогенного холестерина в печени, но также снижает продукцию малых гуанозин-трифосфат-связывающих белков (*Ras, Rac, RhoA*), регулирующих различные процессы (ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота; активация оксидативного стресса, клеточного апоптоза и пролиферации; повышение продукции эндотелина-1). Согласно этим данным, статины оказывают противовоспалительное, антитромботическое и антиоксидантное действие, способствуют увеличению продукции оксида азота и нормализации функции эндотелия [14].

Также изучено несколько механизмов действия статинов, регулирующих физиологию взаимодействия «стенка коронарной артерии — кровь» и, таким образом, ведущих к снижению риска ранних рецидивов ишемии у лиц после ОКС.

Так, статины восстанавливают способность эндотелия к вазодилатации вследствие увеличения выработки эндотелием NO (оксид азота) через механизм усиления экспрессии NO-синтазы. Нестабильная бляшка, готовая к разрыву и появлению трещин, характеризуется тем, что ее

истонченное фиброзно-измененное покрытие содержит избыток липопротеидов, единичные гладкомышечные клетки и чрезмерное количество макрофагов. Последние играют ключевую роль в разрушении внеклеточного матрикса бляшки посредством фагоцитоза и протеолиза (система металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов). Статины стабилизируют атеросклеротическую бляшку с помощью увеличения содержания коллагена и ингибирования металлопротеиназ. Эти средства могут влиять на состав бляшки посредством сдерживания аккумуляции макрофагов в моноцитах, снижения содержания свободного холестерина, а также уменьшения синтеза мевалоната и его дериватов, ответственных за эстерификацию холестерина. Статины снижают содержание в крови С-РП, т.е. оказывают противовоспалительное действие. Липидоснижающие эффекты статинов благоприятно воздействуют на ремоделирование атеросклеротических бляшек, способствуя выведению липидов из внутренних отделов атеросклеротических образований [13, 14].

На основании анализа доступной нам литературы применение статинов у пациентов с ОКС к настоящему времени имеет обширную доказательную базу. Оценка эффективности лечения препаратами этого класса при ОКС представлена в ряде метаанализов и систематических обзоров, опубликованных на протяжении последних 10–15 лет.

Аторвастатин – синтетический статин третьего поколения, который с 1996 г. эффективно применяется в международной медицинской практике и по ряду клинических направлений продолжает активно изучаться и сегодня. Важно отметить, что интенсивная терапия этим препаратом в дозе 80 мг в сутки у пациентов с ОКС подробно изучена в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Крупное проспективное когортное исследование с использованием шведского регистра RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions) показало, что раннее начало терапии статинами у пациентов с ОИМ сопровождалось снижением однолетней смертности (0,75; $p = 0,001$) [15].

По данным регистра MITRA (Maximized Individual Therapies in Acute Myocardial Ischemia), раннее назначение статинов у пациентов с ОКС было связано со снижением госпитальной летальности [16].

В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) проведено сравнение агрессивной терапевтической стратегии (аторвастатин 80 мг) и плацебо. Всего было рандомизировано 3086 па-

циентов с ОКС. Терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут, назначенная в первые 24–96 ч на фоне стандартной базисной терапии, сопровождалась снижением частоты повторных, в том числе требующих госпитализации, ишемических событий в течение 16-недельного периода наблюдения, однако влияние на смертность не выявлено. Полученные в исследовании MIRACL результаты, по мнению авторов, были связаны с быстрым развитием плейотропных эффектов аторвастатина, поскольку исходные нарушения липидного обмена у пациентов не были выраженными. При этом необходимо отметить, что в исследовании MIRACL коронарная реваскуляризация по поводу ОКС была критерием исключения [17].

Результаты исследования PROVE IT TIMI 22 (The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) упрочнили мнение международных экспертов о необходимости достижения низкого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (<70 мг/дл, 1,8 ммоль/л) у пациентов высокого риска развития ОКС. В исследовании приняли участие 4162 пациента в первые 10 суток госпитализации по поводу ОКС. 15,7 % больных, получивших аторвастатин в дозе 80 мг, и у 20 % больных, получивших правастатин в дозе 40 мг, в течение двух лет наблюдения развивалось одно из трех осложнений: смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или повторная госпитализация по поводу ОКС. Снижение относительного риска составило 24 % (HR (hazard ratio) = 0,76; 0,95 % ДИ (доверительный интервал) 0,66–0,88; $p = 0,0002$). Тенденция к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений в раннем периоде ОКС выявлена уже через 15 дней терапии аторвастатином, статистической значимости эти преимущества достигали через 30 дней лечения [18].

С применением нагрузочной дозы аторвастатина было проведено также исследование больных с ОКС, которым ЧКВ выполнялось в ранние сроки от развития заболевания. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty–Acute Coronary Syndromes) был включен 171 пациент с ОКС без подъема сегмента ST, которым в течение 48 часов выполнялась коронарография. Пациенты принимали аторвастатин в дозировке 80 мг за 12 часов до ЧКВ и 40 мг за два часа перед ЧКВ ($n = 86$) или плацебо ($n = 85$). За 30 дней наблюдения частота таких событий, как смерть, развитие инфаркта миокарда, необходимость в повторном ЧКВ, значимо различалась между группами пациентов, принимавших аторвастатин и плацебо (5 и 17 % соответственно; $p = 0,004$). Эти различия главным образом были выражены за счет

уменьшения частоты развития ИМ в группе аторвастатина в сравнении с плацебо (5 и 15 % соответственно). Таким образом, у пациентов с ОКС однократное назначение высокой дозы аторвастатина перед инвазивным вмешательством привело к уменьшению риска сердечно-сосудистых событий на 88 % (0,12; 95 % ДИ 0,05–0,50; $p = 0,004$) [19].

Возможности применения аторвастатина в высоких дозировках до ЧКВ у пациентов, уже находящихся на длительной терапии статинами, продемонстрированы в плацебо-контролируемом исследовании ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty). Исследование включало 383 пациента со стабильной стенокардией (53 %) и ОКС без подъема сегмента ST (47 %), которые были рандомизированы в две группы. В 1-й группе пациенты получали терапию аторвастатином в дозе 80 мг за 12 часов и 40 мг непосредственно перед ЧКВ ($n = 192$), 2-я группа – плацебо ($n = 191$). В послеоперационном периоде все пациенты получали аторвастатин 40 мг в сутки. В первой группе назначения высоких доз аторвастатина отмечалось достоверное снижение осложнений (коронарная смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) на 50 % в течение 30 дней после процедуры. При множественном регрессионном анализе показано, что нагрузочная дозировка аторвастатина является фактором благоприятного прогноза независимо от типа стента, сопутствующей терапии антиагрегантами (0,50; 95 % ДИ 0,20–0,80; $p = 0,039$) [20].

В метаанализе 9 РКИ, включивших 952 пациента с ОКС, опубликованного Y. Liu с соавторами (2013 г.), продемонстрированы благоприятные эффекты краткосрочного назначения аторвастатина в дозе 80 мг у больных ОКС за 12 часов или непосредственно перед ЧКВ на степень коронарной реперфузии по шкале TIMI и более низкую частоту крупных коронарных событий на протяжении 30 дней после ОКС в сравнении с лицами, получившими 10 мг аторвастатина [21].

При этом в более позднем (2016 г.) бразильском многоцентровом РКИ SECURE-PCI, включившем 53 клиники и 4191 пациента с ОКС и получивших аторвастатин 80 мг до ЧКВ и через 24 часа после ЧКВ, авторами через 30 дней после коронарного события не показана статистически достоверная разница в частоте крупных коронарных событий в сравнении с группой плацебо [22].

У больных с ОКС с подъемом сегмента ST влияние высокой дозы аторвастатина, назначенной непосредственно перед ЧКВ, на частоту больших сердечно-сосудистых событий в периоперационном периоде и в течение последующих 30 дней наблюдения было изучено в открытом

РКИ STATIN STEMI. В исследовании принимал участие 171 пациент. Все больные дополнительно к 600 мг клопидогрела перед ЧКВ получали аторвастатин в дозе 80 мг ($n = 86$) или 10 мг ($n = 85$). Первичной конечной точкой считали смерть от любых причин, нефатальный ИМ, повторная реваскуляризация. В этом клиническом исследовании аторвастатин в дозе 80 мг/сут не показал преимуществ в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений ($p = 0,26$), однако отмечалось значимое улучшение перфузии миокарда непосредственно после ЧКВ, что определялось по более быстрой обратной динамике снижения сегмента ST на ЭКГ [23].

В крупном индийском исследовании K. Priti и соавторов (2017 г.), проанализировавших данные 1859 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST после тромболитической терапии, также не установлено статистически значимого снижения в частоте реинфарктов, реваскуляризации и смерти у пациентов, получивших 80 мг против 10 мг аторвастатина перед началом введения тромболитика (8,8 % против 9,32 %; $p = 0,764$) [24].

В соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2016) и Российского кардиологического общества (2017) назначение аторвастатина в дозировке 80 г в сутки на протяжении 1–4 дней у пациентов с ОКС рекомендовано с высоким классом и уровнем доказательности (I, A) [25].

Наряду с данным терапевтическим средством в настоящее время активно изучаются и другие медикаментозные кардиопротекторы (инъекционный метопролол, триметазидин, эзетемиб, никорандил, ранолазин, аденозин, антикоагулянты и др.) у больных ОКС.

Так, в метаанализе Li Y. и соавторами впервые сообщается о том, что вспомогательная терапия триметазидином оказывает благоприятное влияние на общую частоту ОКС неблагоприятных коронарных событий у пациентов с острым инфарктом миокарда [26].

В ряде крупных РКИ продемонстрирована отчетливая кардиопротекторная роль инъекционной формы метопролола тартрата у лиц с ОКС перед проведением реперфузионного лечения (тромболитис и / или ЧКВ), характеризующаяся ограничением зоны некроза миокарда, снижением частоты развития жизнеопасных нарушений ритма и повторных коронарных событий [27].

При этом возможности дополнительного снижения остаточного риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне комбинированного применения аторвастатина в высокой дозе в сочетании с исследуемыми кардиопротекторами подробно не изучены и в международной медицинской литературе не представлены.

ВЫВОДЫ

1. В соответствии с Европейскими и Российскими рекомендациями назначение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки показано в ранние сроки госпитального лечения пациентов с любым вариантом ОКС.

2. Целесообразно проведение клинических исследований по комбинированной кардиопротекторной терапии аторвастатином и другими медикаментозными препаратами с целью расширения существующих возможностей снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Материал статьи является частью бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

ЛИТЕРАТУРА

1. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Клинические рекомендации ESC / EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 // Рос. кардиол. журн. 2015. С. 5–81.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. 212 с.
3. Arbustini E., Grasso M., Diegoli M. et al. Coronary thrombosis in non-cardiac death // Coron. Artery Dis. 1993. Vol. 4. P. 751–759.
4. Koenig W., Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. Vol. 27. P. 15–26.
5. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sugamura K. et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. P. 1688–1696.
6. Halcox J., Schenke W., Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 653–658.
7. Ulucay A., Demirbag R., Yilmaz R. et al. The relationship between plasma C-reactive protein levels and presence and severity of coronary stenosis in patients with stable angina // Angiology. 2007. Vol. 58. P. 657–662.
8. Pirro M., Bergeron J., Dagenais G. et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. P. 2474–2480.
9. Von Mering G., Arant C., Wessel T. et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute – Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 722–725.
10. Marzilli M., Merz C., Boden W. et al. Obstructive Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease: An Elusive Link! // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 60, N 1. P. 951–956.
11. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Национальные рекомендации Европейского общества кардиологов // Рос. кардиол. журн. 2013. № 2 (100). Прил. 1.
12. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39, N 2. P. 119–177.
13. Schwartz G., Olsson A. The case for intensive statin therapy after acute coronary syndromes // Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 96, N 5A. P. 45F–53F.
14. Ostadal P. Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome? // Exp. Clin. Cardiol. 2012. Vol. 17, N 4. P. 227–236.
15. Stenestrand U., Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival // JAMA. 2001. Vol. 285. P. 430–436.
16. Schiele R., Gitt A., Heer T. Early statin use in acute myocardial is associated with a reduced hospital mortality: Results of the MITRA-2 // Circulation. 2000. Vol. 102 (Suppl. 2). P. 435 (Abst 2117).
17. Schwartz G., Olsson A., Ezekowitz M. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes (the MIRACL study): a randomized controlled trial // JAMA. 2001. Vol. 285. P. 1711–1718.
18. Ridker P., Cannon C., Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352, N 1. P. 20–28.
19. Patti G., Pasceri V., Colonna G. et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-ACS randomized trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. P. 1272–1278.
20. Sciascio G., Patti G., Pasceri V. et al. Efficacy of Atorvastatin Reload in Patients on Chronic Statin Therapy Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. P. 558–565.
21. Liu Y., Su Q., Li L. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of nine randomized Controlled Trials // Clin. Cardiol. 2013. Vol. 36, N 12. P. E41–E48.
22. Berwanger O., Santucci E., de Barros E. et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial // JAMA. 2018 Vol. 319, N 13. P. 1331–1340.

23. **Kim J., Kim J., Choi D. et al.** Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial // *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Interv.* 2010. Vol. 3, N 3. P. 332–339.
24. **Priti K., Agrawal A., Ranwa B.** High versus low dose statin therapy in Indian patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing thrombolysis // *Indian Heart J.* 2017. Vol. 69, N 4. P. 453–457.
25. **Catapano A., Graham I., de Backer G. et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidaemias // *Eur. Heart Journ.* 2016. Vol. 37, N 3. P. 2999–3058.
26. **Li Y., Wang D., Hu C. et al.** Efficacy and safety of adjunctive trimetazidine therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *Cardiology.* 2016. Vol. 135, N 3. P. 188–195.
27. **Астраханцева И.Д., Урванцева И.А., Николаев К.Ю.** Применение внутривенных форм бета-адреноблокаторов при остром коронарном синдроме // *Атеросклероз.* 2017. Т. 13, № 2. С. 50–54.

PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF HIGH-DOSE ATORVASTATIN CARDIOPROTECTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

I.D. Astrakhantseva^{1,3}, I.A. Urvantseva^{1,3}, A.S. Vorob'yev^{1,3}, K.Yu. Nikolaev^{2,3}

¹ *District Cardiology Clinic Center of Diagnostics and Cardiovascular Surgery
628403, Surgut, Lenin av., 69/1*

² *Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

³ *Surgut State University
628412, Surgut, Lenin av., 1*

According to modern guidelines, statins are an integral part of treatment of acute coronary heart disease. Cardioprotective effects of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (ACS) are multifaceted and maximally manifested in high doses. The purpose of this review is to analyze international medical literature on the use of high doses of atorvastatin in patients with ACS. The results of the analysis demonstrate significant reduction in post-infarction cardiovascular events, a positive impact on the key pathophysiological processes in ACS.

Keywords: atorvastatin, acute coronary syndrome, cardioprotection.

*Статья поступила 10 августа 2018 г.,
принята в печать 8 октября 2018 г.*