

Т. М. Соломенчук, д.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

# Пацієнт з ІХС: чи є можливість покращити прогноз?

## 10 відповідей на 10 найважливіших питань

**У цій статті здійснена спроба відповісти на запитання, які найчастіше виникають у практичних лікарів під час ведення пацієнтів з таким прогностично несприятливим захворюванням, як ішемічна хвороба серця (ІХС). В Україні це основна причина смерті, яка щорічно забирає сотні тисяч життів. Однак сучасна медична наука дає переконливі докази того, що ця хвороба – не вирок і є реальні можливості суттєво змінити прогноз хворих.**

**?** З чого починати лікування хворих на ІХС? Які основні положення рекомендацій з лікування ІХС?

Сучасна концепція терапії ІХС ґрунтується на стратегії попередження прогресування атерогенезу і тромбоутворення, що передбачає заходи з модифікації способу життя, здійснення оптимальної фармакотерапії та за необхідності виконання інвазивних втручань. Для більшості хворих на ІХС основою лікування є якісна медикаментозна терапія, що за ефективністю та економічністю здатна конкурувати з інвазивними методами, спрямованими на реваскуляризацію міокарда.

Сьогодні світовий фармацевтичний ринок пропонує величезний арсенал лікарських засобів (ЛЗ) для фармакотерапії ІХС, і це суттєво ускладнює їх раціональний вибір. Тому під час складання індивідуальної схеми лікування пацієнта лікар має чітко усвідомлювати, яку мету він переслідує при призначенні того чи іншого ЛЗ і який результат очікує отримати. Саме такий підхід покладено в основу сучасних принципів лікування ІХС. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2006) пріоритетною метою фармакотерапії стабільної стенокардії є поліпшення прогнозу життя пацієнтів, запобігання виникненню загрозливих серцево-судинних ускладнень та збільшення тривалості життя. Іншою (другорядною), але не менш важливою метою є усунення або зменшення ступеня вираження симптомів ішемії міокарда та покращення якості життя пацієнтів.

Доведену здатність зменшувати частоту ускладнень та смертність при ІХС мають антитромбоцитарні препарати, статини, бета-адреноблокатори та інгібітори АПФ. За відсутності протипоказань ЛЗ цих чотирьох груп треба призначати кожному хворому на стенокардію з метою покращення прогнозу та збільшення тривалості життя. До симптоматичних ЛЗ, які зменшують або усувають симптоми стенокардії і таким чином покращують якість життя, належать основні класи антиангінальних ЛЗ, зокрема нітрати, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, блокатори I<sub>1</sub>-каналів, нікорандил. Разом з тим бета-адреноблокатори – єдиний рекомендований при ІХС клас ЛЗ з доведеним впливом і на прогноз, і на якість життя.

**?** Чи обов'язковим є призначення статинів? На яких принципах базується статинотерапія?

Статини необхідні кожному пацієнту з ІХС. Статини – один з найважливіших аспектів лікування, спрямований на поліпшення прогнозу життя. Здатність статинів ефективно і безпечно знижувати смертність від серцево-судинних ускладнень відома вже понад 15 років. Їх загальний внесок у покращення виживання хворих перевищує 30%.

Статини були запропоновані для лікування пацієнтів з ІХС насамперед як найефективніші гіполіпідемічні ЛЗ, здатні впливати на її головний фактор ризику – атерогенну дисліпідемію. Основний механізм дії цих ліків пов'язаний зі зворотною блокадою

ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази, яка забезпечує синтез холестерину в гепатоцитах. Зниження концентрації ХС стимулює функцію мембранних рецепторів до ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і підвищує їх виведення з плазми. У результаті у крові знижується рівень не лише ХС ЛПНЩ (на 25-40%), а й тригліцеридів (на 15-50%), помірно підвищується концентрація ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (на 5-15%).

Сучасна концепція лікування дисліпідемії пропонує використовувати гіполіпідемічні властивості статинів з найбільшою ефективністю, ґрунтуючись на трьох основних принципах:

«Чим раніше, тим краще» – для старту статинотерапії з метою раннього зниження ризику серцево-судинних подій;

«Чим нижче, тим краще» – для більш інтенсивного зниження ХС ЛПНЩ з метою більш суттєвого регресу кардіоваскулярного ризику;

«Чим довше, тим краще» – для досягнення якомога тривалішого гіполіпідемічного ефекту, стримування процесів атерогенезу та його дестабілізації з метою істотного збільшення тривалості життя хворих.

**?** Коли призначати статини при ІХС?

Ранній початок статинотерапії дозволяє попередити розвиток більше 30-50% фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень у хворих з діагностованою ІХС. Якщо пацієнту з ІХС призначити статини у порівняно молодшому віці, то можна очікувати суттєвішого зниження кардіоваскулярного ризику в нього.

Принцип раннього початку статинотерапії набуває особливого значення у пацієнтів з дуже високим кардіоваскулярним ризиком, зокрема у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС). Найбільш переконливими щодо цього є дані дослідження MIRACL. Його результати засвідчили, що застосування аторвастатину впродовж перших 24-96 годин після госпіталізації призводить до достовірного зниження частоти всіх кардіоваскулярних подій (смерть від будь-якої причини, нефатальний інфаркт міокарда (ІМ), реанімація після зупинки серця, прогресуюча стенокардія) на 16% порівняно з плацебо, і цю перевагу відмічають з перших тижнів терапії.

Патогенетичним підґрунтям вищезазначеного є здатність статинів не лише знижувати рівень атерогенних фракцій ліпідів, а й впливати на інші механізми розвитку ІХС. Більш ніж 20-річний досвід використання цих ЛЗ показав, що їх висока прогностично значуща ефективність не вичерпується впливом на ліпідний спектр крові. Статини мають додаткові властивості, що дуже важливо під час лікування пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику, насамперед з ІХС, загострення якої виникає внаслідок дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Йдеться про так звані плейотропні механізми дії, що розвиваються незалежно і значно раніше за гіпохолестеринемічний

ефект. Серед них нормалізація функції ендотелію, протизапальна та антиоксидантна дія, покращення реологічних властивостей крові, гальмування неліпідних механізмів атерогенезу, стабілізація атеросклеротичної бляшки тощо. Ці ефекти першими спрацьовують при ІХС. Дослідження засвідчили, що поліпшення порушеної функції ендотелію розвивається вже через 24 години після першого прийому дози статину, а протизапальна дія (зниження С-реактивного білка – СРБ) – протягом перших тижнів лікування. Позитивний ефект статинів більш виражений і настає значно раніше у хворих з підвищеним рівнем СРБ (незалежно від стану ліпідного обміну).

**?** Чи призначати статини за нормально-го рівня холестерину?

У дослідженні HPS продемонстрована здатність статинотерапії знижувати ризик серцево-судинних подій у хворих не лише з високими значеннями ХС ЛПНЩ, а й за його початкового «нормального» рівня. Вважається, що більш інтенсивне зниження рівня ХС дає додаткові можливості хворим на ІХС для запобігання прогресуванню атеросклерозу та розвитку небезпечних серцево-судинних ускладнень. Вагомий внесок в успіх лікування здійснює також широкий спектр плейотропних ефектів статинів. У зв'язку з цим міжнародні експерти дійшли висновку, що пацієнтам з доведеною ІХС статини слід призначати незалежно від початкового рівня атерогенних фракцій ліпідів крові. Отримані в цьому дослідженні результати підтверджують необхідність використання статинів у хворих на ІХС з нормальними показниками ліпідного обміну, оскільки не встановлено нижньої межі рівня ХС, за якої не досягався би прогностично сприятливий ефект статинів.

**?** Яка мета і критерії ефективності статинотерапії при ІХС?

Для досягнення максимально можливого позитивного ефекту щодо покращення прогнозу хворих високого кардіоваскулярного ризику визначальним є ступінь зниження рівня загального ХС та ХС ЛПНЩ, що повністю узгоджується з принципом статинотерапії «Чим нижче, тим краще». Метааналіз 164 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень показав, що регрес частоти серцево-судинних подій прямо залежить від інтенсивності зниження ХС ЛПНЩ. Зменшення цього показника в середньому на 0,5; 1,0; 1,6 та 1,8 ммоль/л призводило до зниження серцево-судинного ризику відповідно на 20, 31, 51 і 61%.

Таким чином, головною метою застосування статинів у хворих на ІХС є зниження ризику кардіоваскулярних ускладнень і збільшення тривалості життя. Основним критерієм ефективності статинотерапії і водночас її завданням є досягнення цільового рівня загального ХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (ESC, 2006), за дуже високого ризику розвитку небезпечних серцево-судинних подій – ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л.

**?** Як підібрати оптимальні дози статинів?

Сучасні рекомендації з лікування ІХС передбачають призначення більш агресивної гіполіпідемічної терапії з використанням доз статинів, що є достатніми для досягнення цільових рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ. На старті лікування їх треба



Т.М. Соломенчук

підбирати залежно від ступеня індивідуального ризику, початкового рівня ліпідів крові та відповіді на попереднє лікування. Підвищувати дозу статину слід не раніше, ніж через місяць, оскільки цей період потрібен для досягнення її максимального ефекту.

Значною мірою цю проблему розв'язують результати дослідження CURVES, які засвідчили, що серед відомих сьогодні статинів (окрім розувастатину) аторвастатин у будь-якій дозволений до використання дозі (10-80 мг) сприяє більш вираженому (38-54%) зниженню рівня ХС ЛПНЩ, ніж міліграм еквівалентні дози симвастатину, правастатину, ловастатину та флувастатину.

Адекватна доза статину на старті лікування хворого на стабільну ІХС відповідає приблизно 20 мг аторвастатину на добу. У переважній більшості пацієнтів вона дозволяє швидко (до 12 тижнів прийому) досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ й утримувати їх роками. Показовими щодо цього є результати дослідження GREACE, у якому взяли участь 1600 хворих зі стабільним перебігом ІХС. Половина цих пацієнтів на тлі стандартної терапії впродовж 3 років отримувала аторвастатин у середній дозі 24 мг/добу (82% хворих приймали 20 мг/добу). Цільових рівнів ліпідів крові досягли у 95% хворих, при цьому рівень ХС ЛПНЩ знизився в середньому на 46%, тригліцеридів – на 31%, концентрація ХС ЛПВЩ підвищилася на 7%. Однак більш вражаючими виявилися клінічні успіхи терапії аторвастатином: у хворих на ІХС ризик загальної смертності достовірно знизився на 43%, коронарної смерті – на 47%, нефатального ІМ – на 59%, нестабільної стенокардії – на 52%, частота розвитку хронічної серцевої недостатності – на 50%, проведення втручань із реваскуляризації – на 51%. Дослідження завершилося достроково у зв'язку з достовірними клінічними перевагами лікування аторвастатином порівняно із загальноприйнятою у клінічній практиці терапією (включаючи призначення інших статинів у 12% хворих).

Для пацієнтів дуже високого кардіоваскулярного ризику залежно від клінічної ситуації та індивідуального ступеня порушення ліпідного обміну дозу статину потрібно збільшити у 2-4 рази (наприклад, аторвастатин – 40-80 мг/добу).

**?** Як довго слід приймати статини і чи варто їх відміняти?

Користь від лікування статинами зростає зі збільшенням тривалості статинотерапії. Зокрема, за даними метааналізу 58 рандомізованих досліджень, зниження концентрації ХС ЛПНЩ у середньому на 1,0 ммоль/л супроводжується зменшенням частоти виникнення ІХС впродовж першого року на 11%, другого – на 24%, 3-5 років – на 33%. Крім того, описані в сучасній літературі часові межі розвитку біохімічних та клінічних ефектів статинотерапії свідчать, що для досягнення максимального зниження кардіоваскулярного ризику та покращення прогнозу хворих (це основна мета використання статинів) необхідно довго та регулярно щодня їх приймати.

Для статинів «синдром відміни» не характерний, як, наприклад, для бета-адреноблокаторів. Проте не варто необґрунтовано їх відміняти. Наслідки припинення

статинотерапії досить серйозні. Зокрема, рівень атерогенних фракцій ліпідів крові повертається до початкових значень приблизно через місяць. Сприятливий плейотропний ефект, який не залежить від обміну ХС, зникає через 23 дні. Відповідно, нівелюється ефект зниження серцево-судинного ризику. Однак найбільш несприятливі наслідки трапляються в осіб з гострим порушенням коронарного кровообігу. Ретроспективний аналіз досліджень PRISM і GRACE показав, що відміна раніше призначених статинів у таких хворих у межах перших діб ГКС викликає збільшення ризику судинних ускладнень у 2-3 рази, у тому числі госпітальної смерті, порівняно з пацієнтами, які продовжували лікування статинами. Це пояснюють тим, що відміна статинів, здатних за рахунок плейотропії покращувати стан ендотелію і реологічні властивості крові, під час ГКС провокує додаткові тромботичні епізоди і зменшує biodоступність оксиду азоту. Найвищий ризик несприятливих наслідків відміни статинів спостерігають в осіб літнього віку, хворих ГКС і з високою активністю маркерів запалення.

Таким чином, для суттєвого покращення прогнозу життя та зниження ризику кардіоваскулярних ускладнень пацієнтам з ІХС необхідно приймати оптимальні дози статинів щодня протягом не менше 3-5 років без обривного зменшення дози і самовільного передчасного припинення лікування.

#### ? Чи всі статини однаково ефективні при ІХС?

У наш час в Україні зареєстровано різні ЛЗ з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази: ловастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин і розувастатин. Ці ЛЗ характеризуються не лише різною гіполіпемічною активністю, а й неоднаковим впливом на атерогенез та зниження кардіоваскулярного ризику. Як вибрати оптимальний ЛЗ для тривалої терапії хворих на ІХС? На які критерії при цьому слід орієнтуватися лікарю? Відповідь така: використовувати лише добре вивчені і перевірені статини з доведеною потужною гіполіпемічною дією, що здатний пригнічувати прогресування атеросклерозу (а ще краще – призупиняти чи викликати зворотній розвиток), ефективно та безпечно знижувати серцево-судинний ризик, і все це – у найкоротші терміни і при найменших економічних затратах.

Таким сьогодні є аторвастатин. Порівняно з іншими ЛЗ у разі його використання швидше та у більшій кількості пацієнтів вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ. Необхідне зниження атерогенних фракцій ліпідів на тлі прийому аторвастатину реєструють у майже 90% випадків, у той час як цей показник для симвастатину і ловастатину не перевищує 79%. Завдяки високій гіполіпемічній активності аторвастатин здатний у найкоротші терміни (через 92 дні) у більшості хворих на ІХС (89%) знизити значення ХС ЛПНЩ до цільових. Під час застосування симвастатину подібний ефект спостерігають лише через 176 днів у 80% хворих. Понад 50% пацієнтів, які отримують аторвастатин, досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ вже до 8-го тижня. Розвиток подібного ефекту на тлі інших статинів потребує втричі більше часу.

Описані властивості аторвастатину лежать в основі його здатності більш ефективно та швидко знижувати ризик кардіоваскулярних ускладнень. Зокрема, аналіз результатів відомих досліджень статинів засвідчив суттєві переваги аторвастатину щодо виживання хворих на ІХС порівняно з іншими ЛЗ цієї групи. Якщо застосування аторвастатину (GREACE) сприяло зменшенню ризику загальної смерті на 43%, то під час використання симвастатину – лише на 30% (4S); ризику серцево-судинних ускладнень – на 54% порівняно з 37% відповідно. Водночас доведено достовірні переваги аторвастатину щодо швидкості зниження кардіоваскулярного ризику. Зокрема, достовірне покращення прогнозу хворих

реєструють уже через 3 місяці прийому аторвастатину хворими зі стабільними формами ІХС (GREACE) та через місяць – при ГКС (MIRACL), у той час як використання симвастатину з такою метою вимагає у 5-6 разів більше часу.

Нещодавно оприлюднені результати ретроспективного аналізу Buena vista (2007) великої американської бази даних стали додатковим підтвердженням переваг аторвастатину над симвастатином. Згідно з цими даними у пацієнтів, які отримували аторвастатин, ризик серцево-судинних подій був на 14-26% нижчим порівняно з симвастатином (навіть у разі корекції дози останнього), а виявлені відмінності ставали очевидними вже в перші 3 місяці і збільшувалися під час подальшого спостереження.

Здатність аторвастатину швидко викликати регрес атеросклеротичної бляшки доведено в дослідженнях REVERSAL та ESTABLISH. У дослідженні ASAP аторвастатин виявився ефективнішим, ніж симвастатин, у зменшенні товщини інтима-медіа.

Цінність ефективної статинотерапії полягає в тому, що на відміну від методів хірургічної ревааскуляризації вона здійснює системний терапевтичний ефект, покращуючи як функціональний, так і морфологічний стан усього артеріального русла. На підтвердження цього слід навести результати дослідження AVERT, у якому порівнювали ефективність ангіопластики і терапії аторвастатином у дозі 80 мг/добу впродовж 18 місяців у хворих на ІХС із показаннями до хірургічного втручання. Внаслідок суттєвого покращення ліпідного профілю і стану коронарних артерій у групі лікування аторвастатином відбулося високоступеневе зниження (на 36%) частоти всіх «ішемічних подій» (фатального і нефатального ІМ, раптової смерті, інсульту, проведених хірургічних втручань, госпіталізацій з приводу прогресуючої стенокардії) порівняно з групою ангіопластики. У зв'язку з цим наукова спільнота дійшла висновку, що клінічний ефект терапії аторвастатином може бути співставним і навіть перевершити ефект ангіопластики.

Результати цього та інших досліджень дозволили обґрунтувати і фармакоеконімічні переваги застосування аторвастатину порівняно з іншими статинами і методами лікування. Вартість 18-місячного лікування максимальними дозами аторвастатину за результатами AVERT виявилася на 15-20% нижчою за витрати на хірургічне втручання. За даними CURVES, для зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1% на тлі використання аторвастатину 10 мг/добу необхідно 17,96 дол. США на рік, тоді як використання інших статинів потребує значно більше коштів. Подібні результати підтверджені експертами Управління з контролю за харчовими продуктами й лікарськими засобами (FDA) у рамках Національної освітньої програми з холестерину NCEP ATP III.

#### ? Чи всі статини однаково безпечні?

Особливої уваги клініцистів заслуговують питання безпечності статинотерапії. Як правило, лікування статинами хворі переносять добре. Враховуючи те, що ці ЛЗ діють на ранніх етапах синтезу ХС, то не відбувається накопичення токсичних проміжних продуктів. Це й зумовлює низьку частоту їх побічних ефектів. Підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) більш ніж утричі та КФК більш ніж у 10 разів відбувається у 0,5-1,5% пацієнтів у разі прийому статинів і залежить від їх дози. Прийом статинів припиняють 1-3% хворих, що не вище, ніж у групах плацебо. Найбільш небезпечно ускладнення – рабдоміоліз – розвивається вкрай рідко – до 0,1% випадків на 1 млн призначень. Дані метааналізу 44 клінічних досліджень, у яких поряд з ефективністю вивчали побічні ефекти тривалої статинотерапії, засвідчили розвиток ускладнень, які вимагали відміни ЛЗ у 3% хворих, яких лікували аторвастатином, у 1%

з групи плацебо та у 4% лікованих іншими статинами. Випадків розвитку міопатії та рабдоміолізу не зареєстрували.

Таким чином, препаратом вибору для лікування хворих з різними формами ІХС сьогодні є аторвастатин: 14 років клінічного застосування, найбільша доказова база (400 досліджень із залученням понад 80 тис. пацієнтів – MIRACL, CURVES, REVERSAL, GREACE, CARDS, ASCOT-LLA, ASAP, ALLIANCE, AVERT та ін.), доведено швидко досягнення цільових рівнів ліпідів крові, зменшення атеросклеротичної бляшки та зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, достовірний вплив на рівень СРБ, найширший спектр інших плейотропних ефектів, найкращий профіль переносимості, за даними FDA, найбільш оптимальні співвідношення ефективності/безпечності, ефективності/вартість лікування, збільшення тривалості життя хворих шляхом найменших затрат.

#### ? Як збільшити прихильність пацієнтів до статинотерапії?

Серед можливих шляхів покращення прихильності до статинотерапії є підвищення освітнього рівня пацієнтів щодо причин розвитку і сучасних підходів до лікування ІХС. Треба враховувати, що хворі більш охоче продовжують приймати ті ліки, які були призначені їм у стаціонарі, особливо за умов проведення роз'яснювальної роботи стосовно користі дотримання визначених лікарем доз і тривалості лікування. Нерідко причиною відмови від статинотерапії є її низька ефективність, у зв'язку з чим слід уникати використання «слабких» статинів і/або їх низьких (неадекватних) доз, які не дозволяють досягти бажаних змін ліпідного обміну.

Необхідним є також регулярний моніторинг побічних ефектів статинотерапії, які також можуть зумовити безпідставне припинення лікування. Зокрема, перед призначенням статинів потрібно дослідити рівень печінкових трансаміназ і в період підбору

доз ЛЗ (упродовж перших 2-3 місяців) проводити їх щомісячний контроль. Під час підтримуючої терапії біохімічні аналізи можна проводити 1 раз у 3-6 місяців.

Найбільш суттєвою причиною недостатньої прихильності до статинотерапії є її економічна недоступність для широких верств населення, особливо, якщо йдеться про довготривале використання ЛЗ. Вирішити цю проблему можуть препарати-генерики. Головна їх перевага – порівняно невисока ціна за достатнього терапевтичного ефекту, що є близьким або ідентичним до ефекту оригінального препарату. Однак використовувати на практиці слід лише ті генеричні ЛЗ, які відповідають основним вимогам якісного генерика: доведена біоеквівалентність оригінальному аторвастатину, проведені дослідження ефективності препарату-генерика (терапевтична еквівалентність), зарубіжний та вітчизняний клінічний досвід застосування, європейська якість (дотримання стандартів GMP, GCP) та низька вартість терапії. Одним з таких генериків є Торвакард (ЗЕНТІВА, Чехія), біоеквівалентність, клінічна ефективність і безпечність якого підтверджена у спеціально спланованих клінічних дослідженнях, проведених у Чехії (ATLET, 6786 хворих з ІХС та АГ).

Таким чином, в останні десятиліття з'явилися справді унікальні можливості призупинити прогресування атеросклерозу та уникати розвитку фатальних серцево-судинних ускладнень у раніше безперспективній групі хворих на ІХС. Як показує практичний досвід, ретельно спланована програма фармакотерапії, що включає обов'язкове призначення антиагрегантів, статинів, бета-адреноблокаторів та інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, дозволяє не лише поліпшувати прогноз, а й з часом істотно покращувати самопочуття і якість життя пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

39

**ТОРВАКАРД**  
АТОРВАСТАТИН

**ВИПЕРЕДЖУЮЧИ ЧАС РЯТУЄ ЖИТТЯ!**

30 днів лікування БЕЗКОШТОВНО

Представництво Зентіва Інтернешнл в Україні,  
вул. Фролівська, 9.11, м. Київ, 040070.

**ZENTIVA**  
У складі групи санофі-авентіс