



Статины во вторичной профилактике атеросклеротических заболеваний сосудов

Атерогенная дислипидемия, которую относят к важнейшим факторам кардиоваскулярного риска, во многом определяет высокие показатели сердечно-сосудистой и общей смертности трудоспособного населения Украины. Следовательно, эффективная антиатеросклеротическая терапия может существенно улучшить здоровье нации.

Одним из важнейших показаний для назначения статинов — основных гиполлипидемических препаратов — является предупреждение повторных кардиоваскулярных событий у пациентов с манифестными формами атеросклеротического поражения артерий. На IV Национальном конгрессе «Человек и Лекарство — Украина», состоявшемся в марте в г. Киеве, заведующий лабораторией клинической кардиологии Научно-исследовательского института физико-химической медицины, доктор медицинских наук, профессор Николай Андреевич Грацианский (г. Москва, Россия) в рамках сателлита компании Зентива в составе Санофи-Авентис «Украина — популяция высокого риска. Приговор или точка отсчета» представил доклад, посвященный принципам назначения статинов больным с высоким сердечно-сосудистым риском.

— Последнее десятилетие ознаменовалось сменой патогенетической парадигмы атеросклероза. Так, согласно гипотезе ремоделирования S. Glagov (1987), отложение холестерина (ХС) в стенке артерий вначале сопровождается компенсаторным ее выбуханием наружу. Благодаря этому гемодинамически значимый сосудистый стеноз, т. е. хроническая форма ишемической болезни сердца (ИБС), возникает лишь на относительно поздних стадиях атерогенеза. Иными словами, даже при значительном размере атеромы клиника ИБС может отсутствовать.

Результаты внутрикоронарного ультразвукового исследования подтвердили гипотезу S. Glagov. В частности, S. Nissen (1999) с помощью данного метода исследовал венечные артерии трансплантированных сердец, полученных от здоровых доноров (n=300), причиной смерти которых была та или иная травма. Оказалось, что уже среди лиц возрастом до 20 лет атеросклеротическое поражение наблюдалось в 17% случаев. В следующей возрастной декаде — от 20 до 29 лет — атеросклероз имел место в каждом третьем случае; 30-39 лет — в 60% случаев; 40-49 лет — в 71%; 50 лет и старше — в 85% случаев.

О том же свидетельствуют и результаты исследования PDAY (1999), основанного на гистологическом изучении срезов коронарных артерий у 760 лиц, погибших вследствие несчастного случая, убийства или самоубийства. Было показано, что атеросклеротическое поражение интимы наблюдается даже у подростков, у которых можно обнаружить не только жировые пятна, но

и выступающие в просвет сосуда атеромы. С возрастом площадь вовлеченной интимы увеличивается, достигая на четвертом десятилетии жизни 10%, причем более половины таких поражений являются стенозирующими. Существенной особенностью исследования PDAY явилось изучение взаимосвязи между наиболее важными факторами сердечно-сосудистого риска и выраженностью коронарного атеросклероза. В частности, было установлено, что повышение уровня ХС, не входящего в липопротеины высокой плотности (ЛПВП), т. е. атерогенного ХС, вызывает прогрессирование атеросклероза. Так, при наличии гиперхолестеринемии относительный риск (ОР) атеросклеротического поражения II-III стадии составляет 2,04, а IV-V стадии — 2,59.

Следует еще раз подчеркнуть, что и в работе S. Nissen, и в исследовании PDAY изучали коронарные артерии, принадлежавшие лицам, которые при жизни считались здоровыми. Между тем их сосуды нередко были поражены атеросклерозом, который, очевидно, формировался под воздействием нескольких факторов сердечно-сосудистого риска. Становится понятным, почему у людей с отсутствием каких-либо симптомов, но подверженных влиянию множественных факторов риска 10-летняя вероятность инфаркта миокарда или коронарной смерти превышает 20%, т. е. вполне сопоставима с таковой у больных хронической ИБС.

! Следовательно, грань между первичной и вторичной профилактикой атеросклероза сосудов весьма иллюзорна, и бессимптомным лицам с множественными факторами риска следует назначать такую же антиатеросклеротическую терапию, как и пациентам с манифестными формами ИБС.

С этой целью оправданно использовать статины, в основе гиполлипидемического действия которых лежит подавление синтеза ХС в гепатоцитах. Этот эффект реализуется за счет ингибирования ключевого фермента — ГМГ-КоА-редуктазы, в результате чего снижается образование предшественника ХС мевалоната. Как следствие, на мембране гепатоцитов компенсаторно возрастает плотность рецепторов, связывающих липопротеины низкой плотности (ЛПНП), что, в свою очередь, обуславливает уменьшение плазменной концентрации ХС ЛПНП.

Статины — довольно обширная группа препаратов, наиболее популярным из которых является аторвастатин. Об этом косвенно свидетельствуют объемы его мировых продаж. Так, по данным за 2009 г., аторвастатин был наиболее продаваемым лекарственным средством (13,3 млрд долларов), в то время как объем

продаж розувастатина оказался в 2,5 раза меньше и составил 5,38 млрд долларов.

Чем обусловлена такая популярность аторвастатина? Частичный ответ на этот вопрос дают результаты клинического исследования REVERSAL, в котором сравнивались две группы больных. В одной из них в качестве средства антиатеросклеротической терапии назначали 40 мг/сут правастатина (n=249), в другой — 80 мг/сут аторвастатина (n=253). Обследованные обеих групп были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Так, индекс массы тела в обеих группах составлял 30,5 кг/м², курение встречалось в 27 и 26% случаев, сахарный диабет — в 18 и 20%, артериальная гипертензия — в 70 и 68% случаев соответственно. Исходные показатели липидного спектра крови в данных группах также между собой не различались. В частности, общий ХС был равен 6,0 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,9 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,1 ммоль/л, триглицериды — 2,2 ммоль/л. Через 18 мес в группе правастатина общий ХС снизился на 18,4%, тогда как в группе аторвастатина — на 34,1% (p<0,001). Соответственно этому уменьшалась и концентрация ХС ЛПНП: на 25,2% у принимавших правастатин и на 46,3% у получавших аторвастатин (p<0,001). Однако между эффектами данных препаратов существовало не только количественное, но и качественное отличие: на фоне терапии аторвастатином атерома не увеличивалась, а прием правастатина ассоциировался с достоверным (p=0,001) приростом ее объема на 2,7%.

! Таким образом, согласно результатам исследования REVERSAL, аторвастатин обладает более выраженным гиполлипидемическим действием, приостанавливающим прогрессирование атеросклероза, по сравнению с соответствующим эффектом правастатина.

Доказательная база клинической эффективности аторвастатина основана на результатах рандомизированных плацебо контролируемых исследований, в том числе крупных (охватывающих от 3 до 10 тыс. пациентов) продолжительных (длящихся свыше 2 лет) и ориентированных на прогноз (учитывавших жесткие конечные точки — общую и сердечно-сосудистую смертность). В этих работах продемонстрирована способность аторвастатина улучшать прогноз у бессимптомных лиц с множественными факторами сердечно-сосудистого риска (исследование ASCOT), у больных ИБС (исследования TNT, PROVE-IT, IDEAL, ASCOT) и у пациентов с сахарным диабетом (исследование CARDS).

Важно подчеркнуть, что частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий отчетливо коррелирует с уровнем достигнутого в процессе лечения уровня ХС ЛПНП. Это было установлено в плацебо контролируемых клинических исследованиях 4S, LIPID, CARE, HPS, в которых у пациентов с ИБС оценивали эффективность терапии статинами. В исследованиях GREACE рандомизированно формировали 2 группы, состоявшие из 800 больных ИБС каждая. Пациентам первой группы назначали аторвастатин в средней дозе 24 мг, что позволяло поддерживать концентрацию



Н.А. Грацианский

ХС ЛПНП на уровне <2,59 ммоль/л. Больные второй (контрольной) группы получали обычную терапию, включавшую тот или иной статин только в 13% случаев. Спустя 3 года у пациентов группы аторвастатина по сравнению с больными контрольной группы, в которой ХС ЛПНП был существенно выше, отмечалось снижение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности (на 43 и 46% соответственно). Кроме того, благодаря приему аторвастатина достоверно снижался риск нефатального инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

Аналогичная закономерность прослеживалась и при сравнении разных доз аторвастатина — 10 и 80 мг/сут (исследование TNT): более высокая доза препарата обеспечивала более выраженный гиполлипидемический эффект и приводила к дополнительному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

! По данным метаанализа C. Cannon и соавт. (2006), который включал результаты исследований PROVE-IT, TNT, IDEAL (аторвастатин) и A to Z (симвастатин), интенсивная (высокодозовая) гиполлипидемическая терапия (снижение ХС ЛПНП до ≈1,94 ммоль/л) по сравнению со стандартным лечением (снижение ХС ЛПНП до 2,6 ммоль/л) приводила к дополнительному уменьшению совокупной частоты коронарной смерти, нефатального инфаркта миокарда, госпитализации, обусловленной нестабильной стенокардией, реваскуляризации, а также мозгового инсульта (p<0,0001).

В то же время уменьшения общей смертности на фоне интенсивной гиполлипидемической терапии в метаанализе C. Cannon и соавт. обнаружено не было (p=0,2), что, очевидно, объяснялось относительно небольшой длительностью исследований. Тем не менее изучение зависимости между частотой летальных исходов и снижением ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (Cholesterol Treatment Trialists, 2010) позволило выявить достоверное уменьшение как сердечно-сосудистой, так и общей смертности (на 10%).

С этой точки зрения представляют интерес результаты исследования PROVE-IT, в котором пациенты, перенесшие острый коронарный синдром, принимали либо правастатин (40 мг/сут), либо аторвастатин (80 мг/сут). К концу наблюдения в группе правастатина концентрация ХС ЛПНП снизилась до 2,46 ммоль/л, тогда как в группе аторвастатина — до 1,6 ммоль/л. Эти данные легли в основу современных рекомендаций, указывающих на желательность снижения уровня ХС ЛПНП до <1,81 ммоль/л у больных ИБС.



Отдельного обсуждения требует вопрос о целесообразности приема статинов пожилыми пациентами с ИБС. Нередко практические врачи считают излишним назначать этим больным препараты данной группы. Однако такую тактику следует признать ошибочной, о чем свидетельствуют результаты метаанализа J. Afalo и соавт. (2008), в который вошли данные 9 рандомизированных плацебо контролируемых клинических испытаний, длившихся не менее 6 мес и охвативших почти 20 тыс. пациентов в возрасте от 65 до 82 лет с документированной ИБС. Оказалось, что терапия статинами у пожилых лиц не только приводит к снижению риска нефатального инфаркта миокарда, коронарной смерти и мозгового инсульта, но также уменьшает общую смертность.

Обращает на себя внимание способность статинов предупреждать развитие мозговых инсультов у больных ИБС зрелого возраста. На это, в частности, указывают данные метаанализа HPS Collaborative Group (2004) 12 крупных рандомизированных плацебо контролируемых клинических испытаний, которые включали в общей сложности около 85 тыс. пациентов. Было продемонстрировано, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л уменьшает частоту возникновения мозговых инсультов почти на 17% ($p < 0,0001$).

Как известно, сахарный диабет — один из важнейших факторов сердечно-сосудистого риска, поэтому у больных ИБС данное заболевание является частой сопутствующей патологией. Эффективность статинов в зависимости от наличия сахарного диабета была изучена в метаанализе 14 рандомизированных клинических испытаний, охвативших 18 686 пациентов с ИБС. Согласно результатам метаанализа, сопутствующий сахарный диабет не уменьшает

способности статинов достоверно снижать риск сердечно-сосудистых событий, в том числе коронарных и мозговых. Кроме того, оказалось, что снижение сердечно-сосудистого риска, достигаемое у больных сахарным диабетом с помощью статинов, проявлялось не только при высоком ($>4,5$ ммоль/л) и умеренном (3,6–4,5 ммоль/л), но и при относительно небольшом ($\leq 3,5$ ммоль/л) исходном уровне плазменного ХС ЛПНП.

Интересные данные были получены в клиническом испытании CARDS — единственном на сегодняшний день исследовании, в котором продемонстрировано положительное влияние гиполипидемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без ИБС и атеросклеротических поражений сосудов другой локализации. Больные, имеющие по меньшей мере 1 фактор риска (курение, артериальную гипертензию, ретинопатию, микроальбуминурию, протеинурию) и ХС ЛПНП $\leq 4,14$ ммоль/л, были рандомизированы на группы аторвастатина ($n=1428$) и плацебо ($n=1410$). В отличие от больных, получавших плацебо, у пациентов, принимавших 10 мг/сут аторвастатина, был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП ($<2,6$ ммоль/л), что сопровождалось снижением частоты как первичной конечной точки (коронарной смерти, инфаркта миокарда, госпитализации вследствие нестабильной стенокардии, успешной реанимации, реваскуляризации, мозгового инсульта), так и всех сердечно-сосудистых событий ($p < 0,001$ для обоих сопоставлений). Также отмечалась тенденция к уменьшению общей смертности (ОР 27, $p=0,059$); при этом влияние на конечную точку прослеживалось не только при исходном ХС ЛПНП $\geq 3,1$ ммоль/л, но и в случае более низких значений данного показателя.

! По мнению одного из координаторов проекта H. Colhoun, исследование CARDS позволило сделать два принципиально важных вывода, касающихся больных сахарным диабетом 2 типа: дилемма «принимать или не принимать статины?» уже исчерпана, ей на смену пришел другой вопрос — «существует ли при сахарном диабете такой уровень сердечно-сосудистого риска, при котором статины не были бы показаны?»; решение о необходимости назначения статинов следует принимать, основываясь не на той или иной пороговой величине ХС ЛПНП, а с учетом общего уровня сердечно-сосудистого риска.

Из сказанного следует, что залогом успешности гиполипидемической терапии является достижение целевых (низких) уровней ХС ЛПНП. Чтобы добиться этого, нередко необходимо увеличивать дозу препарата. В результате возникает проблема побочных эффектов, риск которых обычно пропорционален дозе лекарственного средства. Объективизации профиля безопасности статинов вообще и аторвастатина в частности способствовало то, что их побочные эффекты тщательно отслеживались не только в крупных и длительных рандомизированных клинических испытаниях, но и с помощью системы оповещения о нежелательных побочных реакциях лекарственной терапии. Было показано, что при приеме аторвастатина в дозе 10 мг/сут гепатотоксичность (ее маркером служит прирост плазменной концентрации аланинаминотрансферазы, превышающий трехкратное значение верхней границы нормы) регистрируется не чаще, чем в 0,2% случаев. У больных, которые принимают аторвастатин в дозе 80 мг/сут, гепатотоксичность действительно увеличивается,

однако и в этом случае ее частота не превышает 1%. Еще более благоприятным является профиль безопасности разных доз аторвастатина в отношении такого прогностически неблагоприятного побочного эффекта, как миопатия. Последняя регистрируется при десятикратном повышении плазменного уровня креатинфосфокиназы или манифестации рабдомиолиза. Оказалось, что повышение суточной дозы аторвастатина с 10 до 80 мг не увеличивает риска миопатии, частота которой остается на уровне 0,1%. В целом статины следует признать безопасными препаратами, однако они, как и любые другие лекарственные средства, требуют соблюдения ряда предосторожностей, минимизирующих развитие побочных эффектов.

! Таким образом, в настоящее время аксиома гиполипидемической терапии сводится к следующему: каждый пациент с ИБС или ее эквивалентом по влиянию на общий сердечно-сосудистый риск должен принимать тот или иной статин.

Принцип выбора указанных препаратов в свое время лаконично сформулировал S. Grundy — организатор широкомасштабных клинических испытаний антиатеросклеротических средств: «Если бы я нуждался в приеме статина, я бы выбрал самый дешевый препарат и принимал его до тех пор, пока достигалась поставленная цель». Этот принцип как нельзя лучше обосновывает целесообразность назначения аторвастатина как средства вторичной профилактики у лиц с атеросклеротическими поражениями сосудов.

Подготовил Глеб Данин

3v

АНТИКРИЗИСНЫЙ ПОДАРОК



ЦЕНЫ СНИЖЕНЫ!



UA.ATO.10.12.02
Регистрационное свидетельство № UA/3849/01/01, № UA/3849/01/02, № UA/3849/01/03.