

# Современные представления о патогенезе атеросклероза как основа антиатеросклеротической терапии

**29 ноября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Мультифокальный атеросклероз: профилактика, диагностика, лечение», в ходе которой докладчики попытались ответить на ряд важных вопросов, касающихся причин прогрессирования и дестабилизации этого заболевания, возможностей объективизации его течения, а также основных целей терапевтического воздействия.**



Профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук Елена Акиндиновна Коваль

ознакомила слушателей с современными представлениями о патогенезе атеросклероза, в соответствии с которыми сегодня определяются основные прогностические биомаркеры и цели лечения этого заболевания:

— В последнее время сделан ряд важных открытий, указывающих на многофакторную природу атеросклероза и на участие в процессе атерогенеза наряду с липидами компонентов иммунной системы и неспецифического воспалительного ответа. В частности, основными для формирования выводов о наличии взаимодействия между иммунной системой и липидным обменом в патогенезе атеросклероза стали результаты изучения связей лейкоцитарной системы с компонентами липидного обмена; установление связи медиаторов аллергии с аполипопротеинами В (apoB), триглицеридами (ТГ) и липопротеинами высокой плотности; открытие метаболического каскада генов, связанного с метаболическим синдромом, воспалением и атеросклерозом через аллергический иммунный ответ. Благодаря геномным исследованиям выявлены множественные значимые генетические локусы, ассоциированные с атеросклерозом, а системный анализ, объединяющий протеомные, метаболические факторы и факторы транскрипции, предоставил возможность сбора более полной информации в отношении изменений, ответственных за возникновение атеросклероза, по сравнению с изучением отдельных значимых предикторов. Использование такого системного анализа уже сегодня позволяет находить новые терапевтические цели и прогностические маркеры у пациентов с атеросклерозом, а в перспективе будет способствовать построению действительно индивидуализированных схем лечения этого заболевания.

Одним из наиболее важных понятий в области изучения атеросклероза, сформулированных в результате проведения геномного сетевого анализа факторов атерогенеза, является липидно-лейкоцитарный генный модуль, практическое значение которого связано с тем, что последний является системой элементов с устойчивыми функциональными связями. Если рассматривать с этой точки зрения возможность влияния на процесс атерогенеза, становится очевидным, что его стабилизация, замедление и предотвращение реализации в клинические события возможны только при условии одновременного воздействия на все звенья патогенеза, т. е. липидный, неспецифический воспалительный и иммунный компоненты. Эта точка зрения нашла отражение в последних исследованиях в области изучения атеросклероза. Так, в исследовании PROSPECT (2009–2011 гг.), в котором участвовали пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) и успешно чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), в качестве биомаркеров прогрессирования атеросклероза оценивали динамику С-реактивного белка (СРБ), липопротеина (а), интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), матриксных металлопротеиназ (ММП) и растворимого протеина sCD40L, высокий уровень которого ассоциируется с повышенной частотой рецидива сердечно-сосудистых

осложнений; а в качестве метаболических констант уровни липидов, глюкозы крови, инсулина и гликозилированного гемоглобина.

Следует отметить, что последние исследования в области лечения атеросклероза не оправдали надежд, связанных с новыми, но однонаправленными лекарственными средствами, и продемонстрировали необходимость поиска и применения системных препаратов, обладающих полипотентностью, т. е. способностью действовать одновременно в разных направлениях, влияя на различные звенья патогенеза атеросклероза.

К таким препаратам относятся статины, плейотропные свойства которых столь разнообразны и клинически значимы, что дали повод исследователям рассматривать их не только в качестве гиполипидемических, но также противовоспалительных и иммуномодулирующих лекарственных средств нового поколения.

В многочисленных экспериментальных и клинических испытаниях показано, что применение статинов способствует не только нормализации липидного профиля, но и снижению уровня СРБ, цитокинов, ФНО $\alpha$ , sCD40L, ингибированию синтеза ММП. Таким образом, статины влияют на все элементы липидно-лейкоцитарного модуля, т. е. на атерогенез в целом.

Это было доказано, в частности, в исследовании REVERSAL (у пациентов с хронической ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца — ИБС) и PROVE-IT (у пациентов с ОКС), в которых в качестве биомаркера прогрессирования атеросклероза использовались уровни СРБ и атерогенных липидов. В испытании REVERSAL снижение уровня этих показателей в результате интенсивной терапии аторвастатином независимо и достоверно коррелировало со скоростью прогрессирования атеросклероза, которую оценивали с помощью внутрисосудистой ультразвуковой диагностики. В исследовании PROVE-IT с использованием аторвастатина и правастатина в высоких дозах степень снижения уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и СРБ коррелировала со снижением риска сердечно-сосудистой смерти и развития повторного инфаркта; при этом у больных с низкими уровнями СРБ после терапии статинами клинические исходы были лучше, чем у пациентов с более высокими уровнями СРБ, независимо от достигнутого уровня липидов. Таким образом, при лечении ОКС плейотропные эффекты статинов, включающие противовоспалительное и антитромботическое действие, играют важнейшую роль наряду с эффективным снижением ХС ЛПНП.

Благодаря полипотентному действию статинов их применение считается эффективным методом лечения пациентов с коморбидными состояниями, которые, безусловно, составляют большую часть больных с атеросклерозом в реальной клинической практике. Это подтверждают и данные исследований, в которых показано влияние этих препаратов, в частности аторвастатина, на частоту смерти от всех причин и риск развития пневмоний. Таким образом, способность статинов воздействовать на все элементы липидно-лейкоцитарного модуля атерогенеза реализуются клинически в улучшении выживаемости пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями, что в который раз является поводом для напоминания о необходимости включения этих препаратов в схему лечения кардиологических больных высокого риска.

В данном аспекте нельзя не затронуть вопрос о важности более широкого внедрения статинов в клиническую практику — использования качественных генерических препаратов как перспективного направления в реализации популяционной стратегии первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики (именно об этом говорят сегодня авторитетные мировые эксперты с высоких трибун международных кардиологических форумов). Особый акцент делается на то, что наиболее важным условием возможности использования генерических препаратов является их эффективность, эквивалентная таковой оригинальных лекарственных средств и доказанная в доклинических, клинических и постмаркетинговых исследованиях.

В настоящее время на украинском рынке присутствуют качественные европейские генерические статины, отвечающие всем современным требованиям и продемонстрировавшие эффективность и безопасность применения при исследованиях и в клинической практике.

Так, данные обобщенного анализа результатов многоцентровых постмаркетинговых испытаний с использованием одного из наиболее изученных и широко применяемых в медицинской практике статинов — симвастатина (Вазилип) в лечении пациентов с ОКС и хроническими формами ИБС подтверждают результаты, полученные в крупных клинических исследованиях в отношении влияния статинов как на воспалительные элементы, так и на липидные детерминанты атеросклероза и клинические исходы у больных с различными формами ИБС. Хорошо изучен и апробирован в клинической практике генерик аторвастатина Аторис, результаты применения которого в клинических исследованиях, проводившихся в Словении, Польше, Чехии, продемонстрировали возможность достижения целевых уровней ХС ЛПНП и СРБ в большинстве случаев, даже при невысоких дозах, при этом гиполипидемическая эффективность препарата была сопоставима с таковой оригинального аторвастатина.

Доступность и высокое качество европейских генерических статинов обусловили их привлекательность и для украинских врачей и пациентов. Это позволяет надеяться на постепенное приближение к международным стандартам лечения больных с атеросклерозом и вытеснение из списка наиболее продаваемых лекарственных средств метаболических препаратов, которыми, к сожалению, в Украине часто заменяют столь необходимые для больных высокого риска лекарства с доказанным влиянием на прогноз.



Заведующий отделом инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук профессор Валентин Александрович Шумаков представил доклад «Ате-

росклероз разных сосудистых регионов: коморбидность или единый процесс?».

— Доказанным является тот факт, что эффективный контроль артериального давления у пациентов с АГ и ИБС способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых катастроф, преимущественно инсультов. Антигипертензивными препаратами первого выбора у таких больных являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), обладающие антиатеросклеротическим и антиишемическим эффектами. При этом доказательства наличия влияния на риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности при длительном применении ИАПФ получены только в двух крупных

рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях — HOPE (рамиприл) и EUROPA (периндоприл).

Еще одним важным компонентом лечения таких пациентов являются статины, влияние которых на прогноз пациентов с ИБС доказано. В метаанализе 14 рандомизированных клинических исследований, проведенном объединенной группой ученых Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, показано, что снижение уровня ХС ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л при применении статинов сопровождается уменьшением риска основных кардиоваскулярных событий примерно на 20%. Однако следует помнить, что не всегда достижение необходимого гиполипидемического эффекта сопровождается адекватным снижением сердечно-сосудистого риска. Так, анализ результатов испытаний с использованием фибратов свидетельствует о том, что в большинстве случаев гиполипидемическая терапия этими достаточно мощными препаратами не обеспечивает снижения частоты серьезных макрососудистых событий и улучшения прогноза, сопоставимых с таковыми при применении статинов. Это еще раз подтверждает наличие у статинов эффектов, которые не связаны с гиполипидемическим действием и обуславливают их особое положение среди препаратов, влияющих на липидный спектр. В настоящее время статины официально рекомендованы к применению у пациентов со стабильной и нестабильной формами стенокардии, инфарктом миокарда, периферическим атеросклерозом, гиперлипидемической болезнью, инсультом в анамнезе.

В нашем отделении были проведены клинические и биохимические исследования, результаты которых подтвердили данные, полученные при использовании статинов и ИАПФ в некоторых других исследованиях, и продемонстрировали механизмы, посредством которых реализуется клиническая польза применения этих препаратов у пациентов с АГ и ИБС.

В испытание были включены больные с острым инфарктом миокарда, которых рандомизировали на группы в зависимости от наличия или отсутствия АГ. Все пациенты получали лечение в соответствии с современными международными стандартами, включавшее в том числе прием статинов с первого дня развития инфаркта миокарда и ИАПФ рамиприла (Амприл), начиная с 7-го дня. Интересно, что анализ динамики показателей системы метаболизма и проатерогенного потенциала плазмы крови у больных, принимавших Амприл, показал выраженное снижение уровня атерогенных липидов, свободных жирных кислот, значений гликозилированного гемоглобина, а также повышение уровня ХС ЛПВП уже через 3 мес лечения как у пациентов с сопутствующей АГ, так и без нее. Необходимо подчеркнуть, что эти явления наблюдались на фоне статинов, т. е. явились добавочными. Кроме того, под влиянием проводимой терапии наблюдались оптимизация антиоксидантного потенциала крови, снижение уровня СРБ практически до исходного, улучшение показателей, характеризующих иммуногенный потенциал.

Таким образом, неукоснительное следование современным рекомендациям по ведению пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза, а также включение в схему их лечения статинов и ИАПФ позволяет влиять на все стороны атеросклеротического процесса, замедляя его и снижая риск тяжелых осложнений. В нашем отделении на протяжении нескольких лет с этой целью используют европейские генерики аторвастатина и симвастатина — Аторис и Вазилип, а также ИАПФ рамиприла — Амприл компании KRKA, что повышает доступность для больных жизненно необходимых препаратов без увеличения риска развития побочных эффектов.

Подготовила Наталья Очеретяная

