

# Гиполипидемическая терапия у пациентов с ИБС: рекомендации и реалии

По материалам XIII Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября, г. Киев)

**Н**арушения липидного спектра являются важнейшими факторами риска развития атеросклероза и патогенетически связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы: ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта и других. Сочетание дислипидемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), например с ИБС, значительно повышает степень кардиоваскулярного риска, и такие пациенты требуют особенно активного терапевтического вмешательства с целью коррекции всех имеющихся факторов риска. Современным возможностям лечения дислипидемий у пациентов с ИБС был посвящен доклад руководителя отдела атеросклероза и хронической ИБС ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Михаила Илларионовича Лутая.

— Тот факт, что для пациентов с клиническими симптомами атеросклероза даже на фоне проведения интенсивной медикаментозной терапии характерна более высокая частота развития кардиоваскулярных событий по сравнению с пациентами, имеющими множественные факторы риска, был подтвержден в недавно завершившемся крупном международном регистре REACH, охватившем 44 страны и почти 68 тыс. человек.

В современных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS, 2011) по лечению дислипидемий, пациенты с установленным ССЗ отнесены к категории очень высокого риска, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) рассматривается в качестве главной мишени гиполипидемической терапии. Что касается других составляющих липидного спектра, то уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) не относится к целевым показателям, уровень общего ХС (ОХС) является целевым показателем при недоступности определения ХС ЛПВП, а значения аполипопротеина В (апо-В) и ХС не-ЛПВП — вторичной целью терапии (уровень последнего — у пациентов с сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом и хронической болезнью почек).

Следует помнить, что нормальные значения ХС ЛПВП не всегда означают отсутствие дислипидемии. Так, для пациентов с СД 2 типа характерно повышение уровня триглицеридов и снижение ХС ЛПВП на фоне нормальных или приближенных к нормальным значений ХС ЛПВП. Кроме того, нормальные уровни ХС ЛПВП могут регистрироваться в случае преобладания в этой фракции мелких плотных частиц с диаметром около 70 нм (обедненных ХС, но обладающих высоким атерогенным потенциалом в связи с увеличенным содержанием апо-В), что обуславливает значительное увеличение сердечно-сосудистого риска. Опасность отсутствия гиполипидемической терапии при таких состояниях подтверждают случаи развития серьезных кардиоваскулярных событий на фоне нормальных или близких к нормальным значений ХС ЛПВП, которые нередко наблюдаются в клинической практике.

В вышеупомянутых европейских рекомендациях для больных высокого и очень высокого риска, как и для других пациентов с дислипидемиями, установлены более жесткие по сравнению с предыдущей версией руководства целевые уровни ХС ЛПВП. С позиций этих рекомендаций у больных ИБС целевым уровнем ХС ЛПВП являются значения <1,8 ммоль/л (и/или снижение >50% при невозможности достижения целевых цифр) — именно такое снижение данного показателя в клинических исследованиях ассоциировалось с замедлением атеросклеротического процесса.

Согласно рекомендациям ESC/EAS важнейшим инструментом лечения дислипидемий и достижения целевых уровней ХС ЛПВП являются статины. Эти лекарственные средства относятся к числу наиболее изученных препаратов. В большом количестве клинических наблюдений доказана их эффективность в улучшении прогноза пациентов высокого риска при их применении как в первичной, так и во вторичной профилактике. Показано, что статины не только замедляют процесс коронарного атеросклероза, но и индуцируют его регресс.

Подытожив данные большого количества рандомизированных исследований с применением статинов у пациентов с различной степенью кардиоваскулярного риска, можно сделать вывод, что при проведении длительной адекватной гиполипидемической терапии статинами на каждый

1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня ХС ЛПВП можно ожидать уменьшения кардиоваскулярной смертности в среднем на 20%, риска нефатальных ИМ — на 26%, общей смертности — на 12%.

Способность статинов влиять на уровень общей смертности (показатель, рекомендуемый сегодня для оценки эффективности и безопасности любых лекарственных средств, используемых в кардиологии) является крайне важной, поскольку приблизительно в 50% случаев причинами смерти пациентов с ИБС является некардиальная патология. Доказанная эффективность статинов в снижении общей смертности свидетельствует о том, что клиническая польза от их применения связана не только с регрессом атеросклероза под воздействием интенсивной гиполипидемической терапии.

Важным моментом в обеспечении адекватной гиполипидемической терапии и достижении целевых уровней ХС ЛПВП является правильный выбор препарата, соответствующий современным рекомендациям. В обновленном европейском руководстве по лечению дислипидемий указывается на то, что выбор следует делать в пользу наиболее эффективных статинов, назначая их в максимально рекомендуемых или максимально переносимых дозах. В этой связи при решении вопроса о выборе статина преимущество имеют препараты, для которых в сравнительных исследованиях доказана способность снижать ХС ЛПВП не менее чем на 50% — аторвастатин и розувастатин. Розувастатин сравнительно недавно появился на фармацевтическом рынке, однако он уже завоевал доверие врачей как препарат, обладающий обширной доказательной базой в отношении не только эффективности, но и безопасности даже при использовании в максимально высокой дозе — 40 мг/сут.

В рандомизированном клиническом исследовании STELLAR было доказано, что розувастатин в сравнении с другими статинами (аторвастатином, симвастатином и правастатином) более эффективно снижает уровень ХС ЛПВП. В сравнительных исследованиях MERCURY I и MERCURY II лечение розувастатином привело к существенному увеличению числа больных, достигших целевых уровней ХС ЛПВП по сравнению с лечением другими статинами.

Результаты, свидетельствующие о более выраженном снижении уровня ХС ЛПВП на фоне лечения розувастатином по сравнению с аторвастатином, были получены в исследованиях ANDROMEDA, CORALL и URANUS с участием пациентов с СД. Безопасность и переносимость лечения розувастатином в этих исследованиях были хорошими.

Высокая эффективность розувастатина в снижении уровня ХС ЛПВП была подтверждена также в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МЕТЕОР, в котором были включены пациенты без ИБС с относительно низким кардиоваскулярным риском (10-летний фатальный риск менее 10% по Фрамингемской шкале). Результатом двухлетней терапии розувастатином стал регресс атеросклеротического поражения стенки сонных артерий и уменьшение толщины комплекса интима-медиа, в то время как в группе плацебо было отмечено увеличение этого показателя.

Важным преимуществом розувастатина при лечении пациентов с СД 2 типа является его способность повышать уровень антиатерогенной липидной фракции — ХС ЛПВП. Данный эффект розувастатина сохраняется также при повышении его дозы в отличие от аторвастатина, увеличение дозы которого приводит к относительному снижению

положительного влияния аторвастатина на уровень ХС ЛПВП (исследование VOYAGER).

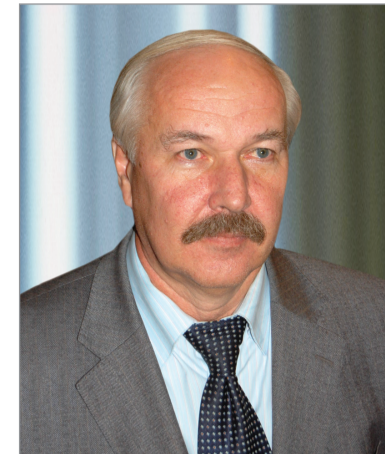
В исследовании ASTEROID терапия розувастатином обеспечила снижение уровня ХС ЛПВП в среднем на 53% от исходного, повышение уровня ХС ЛПВП — на 15%, а также — достоверное уменьшение объемов атеромы по данным внутрисосудистого УЗИ, что явилось очередным подтверждением возможности не только замедления развития атеросклеротической бляшки, но и ее регресса. В данном исследовании лечение розувастатином в дозе 40 мг/сут на протяжении 24 мес переносилось хорошо, не было зарегистрировано ни одного случая значительного повышения активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также клинически значимых симптомов миопатий и рабдомиолиза.

Безопасность интенсивного режима применения розувастатина подтверждают и результаты исследования SATURN, в котором были включены 1039 больных ИБС. В этом исследовании розувастатин в дозе 40 мг/сут продемонстрировал большую эффективность по сравнению с аторвастатином в дозе 80 мг/сут в отношении снижения уровня ХС ЛПВП и повышения уровня ХС ЛПВП и сопоставимую — в уменьшении объемов атеромы. Кроме того, применение розувастатина в дозе 40 мг по сравнению с аторвастатином в дозе 80 мг сопровождалось меньшей частотой значительного повышения концентраций АЛТ, АСТ и креатинфосфокиназы (КФК).

В недавнем исследовании YELLOW с использованием метода спектроскопии атеромы в паринфракрасном диапазоне было показано, что прием розувастатина на протяжении 6-8 нед в дозе 40 мг/сут приводит к снижению индекса нагрузки атеромы липидным ядром на 33%.

Эффективность розувастатина как средства первичной профилактики была продемонстрирована в широкомасштабном исследовании JUPITER с участием лиц без клинических проявлений атеросклероза, незначительно повышенным или нормальным уровнем ХС и повышенным уровнем С-реактивного белка. В этом исследовании розувастатин обеспечил снижение уровня общей смертности на 20%, частоты развития инфаркта миокарда, инсульта и внезапной кардиальной смерти — на 47%.

Важным вопросом, который активно обсуждается сегодня, является безопасность применения статинов, особенно в высоких дозах. Эта проблема тщательно изучена в большом количестве рандомизированных исследований, в том числе для розувастатина как препарата, обладающего наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом. Однако вопреки опасениям розувастатин оказался не менее, а по некоторым показателям — даже более безопасным препаратом по сравнению с другими представителями этой группы. Так, в исследовании, проведенном Fernandez и соавт. с целью изучения влияния статинов (щевивастатин, правастатин, аторвастатин и розувастатин) в различных дозах на риск развития рабдомиолиза, было показано, что при наиболее выраженном влиянии на уровень ХС ЛПВП (снижение до 63% на максимальной дозе 80 мг/сут) розувастатин вызывал наименьшую частоту резкого повышения уровня в крови фермента, характеризующего рабдомиолиз (КФК). Наибольшая частота повышения уровня КФК в этом исследовании, намного превышающая таковую других статинов, была сопряжена с применением цериастатина, использование которого в настоящее время запрещено Управлением по контролю над продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA). Тем не менее терапия статинами, как и любыми высокоактивными лекарственными средствами, требует определенной осторожности



М.И. Лутай

и знания особенностей действия каждого представителя этой группы. Так, следует учитывать, что среди статинов, широко применяющихся в клинической практике, наиболее высокий риск развития миопатий и рабдомиолиза характерен для симвастатина при его применении в максимальной дозе 80 мг/сут, в связи с чем эта доза симвастатина разрешена FDA к применению только у пациентов, принимавших ранее этот препарат в высоких дозах длительно (12 мес) без развития симптомов миопатий. Что касается розувастатина, то этот препарат обладает прекрасной переносимостью, что показано во всех исследованиях с его использованием, но при его назначении следует проявлять осторожность в отношении почечной дисфункции.

Нельзя оставить без внимания и вопрос о возможном повышении риска развития СД 2 типа на фоне терапии статинами — с целью изучения этой проблемы было проведено несколько метаанализов исследований с применением статинов, в которых действительно показано дозозависимое увеличение риска развития СД при приеме препаратов этого ряда. Однако эти же метаанализы показали, что общее снижение кардиоваскулярного риска вследствие применения статинов намного превосходит увеличение риска развития СД, что не оставляет сомнений в необходимости назначения этих препаратов широкому кругу кардиологических пациентов.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что розувастатин, обладающий мощным гиполипидемическим эффектом, доказанной высокой безопасностью и хорошей переносимостью, является оптимальным препаратом для осуществления первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики у пациентов с ИБС в соответствии с современными требованиями: раннее начало, интенсивность, снижение уровня ХС ЛПВП по принципу «чем ниже, тем лучше», безопасность. Целесообразность широкого использования розувастатина, как и других статинов на популяционном уровне, определяется в первую очередь эффективностью этих препаратов в отношении снижения уровня кардиоваскулярной и общей смертности.

Сегодня в странах Западной Европы и Северной Америки статины входят в перечень препаратов, наиболее часто используемых в кардиологической практике, в частности при лечении ИБС. Более пессимистичная ситуация наблюдается в настоящее время в Украине, где в ТОП-10 лекарственных средств, используемых в кардиологии и покупаемых в аптечной сети, входят 5 метаболических препаратов, не являющихся средствами первой линии терапии ИБС.

Согласно нашим данным в крупных городах Украины достижение даже устаревших целевых уровней общего ХС (<4,5 ммоль/л) и ХС ЛПВП (<2,5 ммоль/л) обеспечивается в 18 и 23% случаев соответственно, что является демонстрацией недопустимого отношения врачей к работе с кардиологическими больными и самих пациентов — к собственному здоровью. На изменение ситуации позволяет надеяться активная работа специалистов профильных научных институтов страны, направленная на повышение уровня образования врачей, а также появление на украинском рынке качественных европейских генериков наиболее известных статинов — розувастатина и аторвастатина\*.

Современный генерический препарат розувастатина — Роксера, обладающий доказанной биоэквивалентностью оригинальному розувастатину, уже хорошо знаком украинским врачам. Таким образом, мы имеем возможность назначать нашим пациентам наиболее мощный и одновременно безопасный статин с доступной для многих из них стоимостью.

Подготовили Наталья Очеретяная и Наталья Малюткина

3

\* В Украине зарегистрированы препараты розувастатина (Роксера) и аторвастатина (Аторис) компании KRKA