

Лечение атеросклероза: современные подходы и перспективы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом (АС), являются основной причиной потери трудоспособности и смертности взрослого населения во всем мире, что побуждает современную науку к поиску новых эффективных средств для лечения указанной патологии.

Современные принципы фармакологической терапии АС и перспективы новых направлений в лечении этого заболевания были изложены в докладе **руководителя отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Михаила Илларионовича Лутая**, представленном в рамках VI заседания Украинского общества по атеросклерозу «Новые маркеры и современные методы визуализации атеросклероза: от диагностики — к лечению».

— Патогенез АС — сложный, многофакторный процесс, что предполагает системный подход к изучению механизмов его развития и поиску новых эффективных средств для его лечения. В настоящее время известны несколько десятков факторов риска, способствующих развитию АС, включая немодифицируемые параметры, такие как возраст, пол, генетическая предрасположенность, а также модифицируемые, среди которых наиболее важными представляются нарушения липидного обмена и артериальная гипертензия (АГ).

Наличие тесной связи между дислипидемией и развитием атеросклеротического поражения сосудов, прежде всего коронарных, подтверждено множеством эпидемиологических исследований. У подавляющего большинства больных ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют место различные нарушения липидного профиля: повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) отмечается у 87% пациентов, общего холестерина (ОХ) — у 62%, триглицеридов (ТГ) — у 33%, понижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) — у 64%. Установлено, что смертность от ИБС увеличивается в 2 раза при повышении уровня ОХ в крови с 5,2 до 6,5 ммоль/л и в 3 раза при уровне ОХ 7,8 ммоль/л. Напротив, снижение ОХ и ХС ЛПНП ведет к уменьшению риска развития ИБС и АС другой локализации.

Результатом изучения липидозависимых механизмов развития АС стало применение ряда гиполипидемических фармакологических препаратов, а именно: ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), никотиновой кислоты (ниацина), секвестрантов желчных кислот, фибратов, ингибитора абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиба). Сегодня на фоне стремительного расширения доказательной базы эффективности статинов в лечении дислипидемий, а также в улучшении прогноза больных использование других гиполипидемических средств в клинической практике сокращается. В соответствии с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (2011) статины, призванные обеспечить достижение целевого уровня ХС ЛПНП, являются препаратами первого ряда в лечении дислипидемий. Для коррекции гиперхолестеринемии предлагается назначение препаратов данного класса с титрацией до максимальной рекомендуемой или максимальной переносимой дозы для достижения целевого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л), в то время как другие гиполипидемические средства показаны в виде монотерапии

в случае непереносимости статинов или в комбинации с последними при невозможности достижения целевых значений показателей липидного спектра.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают риск развития ССЗ, кардиоваскулярной и общей смерти. Следует подчеркнуть, что в настоящее время статины назначаются всем больным с клиническими проявлениями коронарного АС и АС другой локализации. Целесообразность их назначения связывается не столько с исходным уровнем липидов, сколько с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений у больных этой категории. Указанные препараты не только снижают уровень липидов, но также имеют дополнительные плейотропные эффекты (противовоспалительный, антитромботический, антиоксидантный, антипролиферативный). С последними связывают высокую эффективность статинов в предупреждении сердечно-сосудистых событий. Более того, препараты данного класса не только замедляют развитие АС, но и вызывают регресс коронарного АС, что нашло подтверждение в исследовании ASTEROID, в котором в результате применения розувастатина было получено достоверное уменьшение объемов атеромы по данным внутриконтрастного ультразвукового исследования (УЗИ) высокого разрешения. При этом отмечали снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 53% от исходного и повышение уровня антиатерогенного ХС ЛПВП в среднем на 15%. Недавно завершившееся исследование YELLOW показало существенное уменьшение индекса содержания липидов в ядре атеросклеротической бляшки после терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут в течение 6-8 нед у пациентов с множественным поражением коронарных артерий, перенесших стентирование.

Способность максимальных доз розувастатина (40 мг/сут) и аторвастатина (80 мг/сут) вызывать регрессию коронарного АС также была доказана в сравнительном исследовании SATURN. Степень регрессии была сопоставимой в обеих группах, однако в группе розувастатина зарегистрированы более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП и повышение уровня ХС ЛПВП, что свидетельствовало о большей гиполипидемической эффективности этого препарата. Данные сравнительных исследований подтверждают преимущества розувастатина в снижении уровня ХС ЛПНП (до 63% в дозе 40 мг/сут) по сравнению с другими статинами (аторвастатин в максимальной дозе 80 мг/сут снижает этот показатель до 55%, симвастин при использовании в максимальной дозировке 80 мг/сут — до 47%).

Расширение показаний к назначению статинов, стремление к более низким целевым уровням липидов и тенденция к увеличению интенсивности режимов терапии данными препаратами обуславливают актуальность вопроса безопасности их широкого применения. В разрезе этой проблемы внимание клиницистов привлекает риск статининдуцированного повышения ферментов печени. Этот вопрос был тщательно изучен в большом количестве исследований с применением различных представителей класса статинов.

Сегодня мы можем с уверенностью говорить о том, что в большинстве случаев указанный побочный эффект не является серьезным препятствием для назначения статинов в адекватных дозах.

Согласно полученным данным наиболее высокой доказанной степенью безопасности в настоящее время характеризуется розувастатин. Одним из бесспорных преимуществ розувастатина является сочетание его наибольшей эффективности в отношении снижения уровня ХС ЛПНП с наименьшим риском повышения концентрации креатинфосфокиназы, что было показано в исследовании Fernandez и соавт. (2011).

Несмотря на то что главной задачей гиполипидемической терапии сегодня является снижение ХС ЛПНП до целевого уровня (это существенно ниже нормального уровня ХС в популяции), в определенных клинических ситуациях следует уделять внимание и показателю ХС ЛПВП, который демонстрирует обратную корреляцию со степенью риска преждевременного развития АС и ССЗ. В современном европейском руководстве по лечению дислипидемий для повышения уровня ХС ЛПВП рекомендуется применение ниацина (никотиновой кислоты) (класс рекомендации IIa, уровень доказательств А), статинов и фибратов (IIb, B). Однако в крупном клиническом исследовании AIM-HIGH было продемонстрировано, что добавление ниацина к терапии статинами не обеспечивает дополнительных преимуществ перед монотерапией последним в снижении кардиоваскулярного риска. Кроме того, ниацин характеризуется неудовлетворительной переносимостью и обладает рядом побочных эффектов, ограничивающих его применение.

Говоря о способности статинов повышать уровень ХС ЛПВП, необходимо отметить большую эффективность розувастатина и симвастина по сравнению с таковой аторвастатина. В частности, розувастатин повышает уровень ХС ЛПВП в среднем на 6% при применении в дозе 10 мг/сут и на 8% — в дозе 40 мг/сут.

Следует отметить, что статины, обладающие обширной доказательной базой и активно применяющиеся в странах Европы, в Украине назначаются недостаточно и в неадекватных дозах. Учитывая роль препаратов этого класса как жизненноспасающих у больных с клиническими проявлениями АС, пациентов высокого и очень высокого риска, а также наличие на фармацевтическом рынке Украины качественных генерических препаратов, такую ситуацию трудно объяснить.

В настоящее время европейские генерические статины активно изучаются в ходе отечественных испытаний с участием кардиологических пациентов разных категорий. Так, в исследованиях, проведенных в нашем отделении, убедительно продемонстрирована высокая эффективность розувастатина (препарата Роксеры, KRKA) в гиполипидемической терапии у больных ИБС после коронарного стентирования. По истечении 2 мес терапии Роксерой в средней дозе 12,2 мг/сут были отмечены существенные позитивные изменения липидного спектра крови: снижение уровня ОХ на 38%; ТГ на 20%; ХС ЛПНП на 45% и повышение концентрации ХС ЛПВП



М.И. Лутай

на 9%. Назначение генерического розувастатина (Роксеры), обладающего доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату, предоставляет возможность решения важнейшей задачи отечественной кардиологии, которая заключается в том, чтобы все пациенты, нуждающиеся в терапии статинами, не просто их получали, но получали в адекватных дозировках на протяжении длительного времени.

Обсуждая актуальные задачи, приведем краткий обзор перспектив в области гиполипидемической терапии, где поиск новых фармакологических агентов, способных обеспечивать необходимое снижение ХС ЛПНП и кардиоваскулярного риска, не прекращается. С этой целью, в частности, изучались эффекты ингибиторов скваленсинтетазы (Лапаквистат), блокирующих синтез ХС на уровне эндоплазматического ретикула; однако их применение приводило к снижению уровня ХС ЛПНП только на 15% и обуславливало ухудшение печеночной функции, в связи с чем исследования были прекращены. Ингибиторы микросомального белка-переносчика (ломитапид) обеспечивали снижение ХС ЛПНП на 70-80% и ТГ на 30-40%, но одновременно провоцировали развитие стеатогепатита, поэтому изучение данного препарата продолжается только у пациентов с семейной дислипидемией I и 5 типа для снижения ТГ в комплексе с диетой со строгим ограничением потребления жиров.

Исследования с тиреомиметиками (эпротиромом и собетиромом) показали, что эти агенты способны снижать уровень липидов без кардиальных и метаболических побочных явлений; тем не менее эпротиром обеспечивает недостаточное снижение уровня ХС ЛПНП — на 7-32%.

Не так давно появились публикации о перспективах в лечении гомо- и гетерозиготной семейной дислипидемии, связанных с применением так называемых бессмысленных олигонуклеотидов — antisense oligonucleotides (мипомерсен), которые, связываясь с РНК-мессенджером, уменьшают экспрессию генов, вызывают дозозависимое снижение ApoB и ХС ЛПНП на 20-65%. Весьма перспективно в этом отношении применение моноклональных антител к белку PCSK-9, вовлеченному во внутри- и внеклеточную регуляцию экспрессии рецепторов ЛПНП. В исследовании LAPLACE-TIMI 57 (2012) получено существенное дополнительное снижение ХС ЛПНП и ApoB у пациентов, принимавших статины и эзетимиб. В настоящее время такой подход рассматривается как новая парадигма для снижения ХС ЛПНП, особенно у пациентов с нарушением рецепторного захвата ХС ЛПНП (семейной дислипидемией).

Среди новых препаратов, повышающих уровень ХС ЛПВП, изучаются ингибиторы транспортного белка эфира холестерина (СЕТР) анацетрапид, дальцетрапид, эвацетрапид, ни один из которых на сегодня не продемонстрировал оптимального соотношения эффективность/безопасность.

Продолжение на стр. 10.

Лечение атеросклероза: современные подходы и перспективы

Продолжение. Начало на стр. 9.

Развитие иммунно-воспалительной теории патогенеза АС способствовало возникновению нового многообещающего подхода к его профилактике – вакцинации. Первая человеческая вакцина, вводимая подкожно или сублингвально, представляет собой антитела к аполипопротеину ApoB-100, что приводит к фрагментации этих частиц. Были показаны стабилизация атеросклеротической бляшки и уменьшение более чем на 70% атеросклеротического поражения артерий. В настоящее время изучается клиническая безопасность вакцины.

В фазе изучения находится рекомбинантный аполипопротеин A-1 milano. Препарат вызвал значимую регрессию коронарного АС по данным внутрисосудистого УЗИ, однако его применение сопряжено с существенными экономическими затратами. В настоящее время найден альтернативный вариант получения ApoA-1 milano из семян сафлора красильного.

Новым направлением является применение ингибиторов липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 (дарапладиба, вареспладиба). В клиническом исследовании FRANCIS-ACS применение вареспладиба у пациентов с острым коронарным синдромом привело к заметному снижению независимых маркеров кардиоваскулярного риска, включая уровень С-реактивного белка (на 70-80%) и ХС ЛПНП (на 8%). В исследовании PLASMA-2 вареспладиб способствовал позитивным изменениям субфракций ЛПНП. В настоящее время продолжается исследование VISTA-16 по изучению эффективности вареспладиба в комплексе со статинами при остром коронарном синдроме.

Одним из современных направлений лечения АС является изучение роли микроРНК в контроле развития АС, ИБС

и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Это класс некодирующих РНК (длина около 22 нуклеотидов), участвующих в регуляции многих процессов в организме и, в частности, в атерогенезе. Китайские ученые обнаружили, что микроРНК – MiRNAs, содержащиеся в продуктах растительного происхождения (рисе), оказывают влияние на ген, экспрессирующий белок-адаптер рецепторов к ЛПНП LDLRAP1, что в результате приводит к снижению ХС ЛПНП. Предполагается, что MiRNAs могут стать новым действенным инструментом для прогнозирования исходов и лечения АС.

Одним из значимых факторов риска развития АС является АГ, которая непосредственно влияет на развитие и прогрессирование атерогенеза вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки, утолщения внутренней оболочки артерий, вазоконстрикции, изменения реологических свойств крови; поэтому при лечении больных с АС или высоким риском его развития следует применять антигипертензивные препараты с доказанными ангиопротекторными свойствами. Результаты крупных клинических рандомизированных контролируемых исследований ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET, включавших более 34 тыс. больных АГ, свидетельствуют о достоверном влиянии эффективной антигипертензивной терапии на кардиоваскулярную и общую смертность у пациентов с АГ. В этих исследованиях в схему антигипертензивного лечения был включен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприл, являющийся одним из наиболее изученных и широко используемых в клинической практике представителей этой группы. Применение ИАПФ при АГ у больных ИБС является патогенетически обоснованным. Клиническая

эффективность этих препаратов объясняется влиянием на ренин-ангиотензиновую систему, активация которой тесно связана с прогрессированием АС.

Несмотря на большое количество клинических исследований с применением различных ИАПФ, доказательная база в отношении влияния на прогрессирование АС на сегодня накоплена только для двух представителей группы – периндоприла и рамиприла.

Периндоприл обладает прямыми антиатерогенными и антитромботическими эффектами, а также доказанной способностью снижать выраженность эндотелиальной дисфункции. Последняя получила подтверждение в исследовании, проведенном в нашем отделении до того, как стали известны результаты испытания EUROPA, продемонстрировавшие влияние терапии периндоприлом на риск развития атеротромботических осложнений у пациентов со стабильной ИБС. В нашем исследовании назначение периндоприла на протяжении 6 мес пациентам со стабильным течением ИБС без дисфункции левого желудочка сердца приводило к приросту эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии, что являлось достоверным критерием улучшения функции эндотелия у этой категории больных (М.И. Лутай и соавт., 2002).

В исследовании PERSPECTIVE, проведенном в рамках исследования EUROPA, по данным количественной коронарной ангиографии и внутрисосудистого УЗИ применение периндоприла привело к замедлению прогрессирования коронарного АС, что выразилось в уменьшении площади некальцифицированных атеросклеротических бляшек. Уникальные свойства периндоприла обеспечили выраженное влияние терапии этим препаратом на

конечные точки в исследовании EUROPA, в котором была показана эффективность периндоприла в снижении общей смертности (на 14%), количества случаев нефатального ИМ (на 22%), госпитализации по поводу сердечной недостаточности (на 39%) и остановки сердца (на 46%) у пациентов с ИБС. Положительные результаты терапии периндоприлом в этом исследовании наблюдали на фоне активной стандартной терапии ИБС, которая включала β-адреноблокаторы, антиагрегганты, статины, влияющие на прогноз больных ИБС. При этом указанные эффекты регистрировались во всех возрастных группах у пациентов независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета либо предшествующего инфаркта миокарда. С учетом изложенного назначение ИАПФ, обладающих доказанной способностью влиять на темпы прогрессирования АС, представляется важным аспектом лечения пациентов с этим заболеванием.

Таким образом, в настоящее время наиболее эффективным и безопасным методом лечения и предупреждения прогрессирования АС является применение статинов, обладающих широкой доказательной базой. В практическом отношении важнейшими целями украинской кардиологии сегодня являются более широкое внедрение статинов в клиническую практику и повышение эффективности гиполипидемической терапии. При лечении больных с АС или высоким риском его развития и повышенным артериальным давлением следует применять антигипертензивные препараты с доказанными ангиопротекторными свойствами. К таким препаратам следует отнести ИАПФ периндоприл и рамиприл.

Подготовила **Наталья Малютина**

Оперативно Хроніка ключових подій ГОЛОВНЕ



Новости FDA

Дигоксин повышает риск смерти пациентов с фибрилляцией предсердий

Дигоксин – сердечный гликозид на основе наперстянки, который на протяжении многих десятилетий используется для лечения сердечной недостаточности (СН) и фибрилляции предсердий (ФП). Однако недавно целесообразность применения этого препарата при ФП была подвергнута сомнению, поскольку ретроспективный анализ результатов исследования AFFIRM показал, что прием дигоксина у таких больных ассоциируется с увеличением риска смерти от всех причин на 41%.

В современных руководствах по лечению ФП дигоксину отведена роль 2-й линии терапии, тогда как в качестве 1-й линии рекомендуют использование β-блокаторов, дилтиазема или верапамила. Рандомизированные исследования со строгим контролем сыровоточных уровней дигоксина не выявили отрицательного влияния препарата на смертность пациентов. С другой стороны, результаты больших наблюдательных исследований свидетельствуют об обратном. Чтобы более детально изучить данный вопрос, был проведен ретроспективный анализ результатов исследования AFFIRM (AF Follow-Up Investigation of Rhythm Management).

В испытании AFFIRM были рандомизированы 4060 пациентов с ФП (из них 39% – женщины), у которых сравнивали эффективность и безопасность стратегий контроля ритма или частоты ритма. В целом 2816 (69,4%) больных получали дигоксин в течение 6 мес после рандомизации и/или во время исследования. СН имела место у 26% пациентов. Результаты клинического исследования показали, что контроль частоты сердечных сокращений с помощью дигоксина связан с повышением риска смерти пациентов с ФП. После внесения поправок на клинические характеристики и сопутствующие заболевания терапия препаратом ассоциировалась с повышением общей смертности на 41% (p<0,001). Лечение дигоксином ассоциировалось с увеличением риска не только смерти от любых причин (1,41; 95% ДИ 1,19-1,67), но и развития сердечно-сосудистых заболеваний (1,35; 95% ДИ 1,06-1,71) и аритмий (1,61; 95% ДИ 1,12-2,30). Увеличение уровня смертности было сопоставимым у мужчин и женщин.

Авторы анализа подтверждают, что дигоксин положительно влияет на нейрогормональные и инотропные расстройства у пациентов с застойной СН или низкой фракцией выброса левого желудочка; однако у больных без выраженной СН позитивное действие указанного препарата нивелируется его потенциально вредными эффектами, такими как

проаритмия и брадикардия. По мнению исследователей, дигоксин можно по-прежнему применять у больных с ФП и СН; при этом его использование требует строгого контроля состояния пациентов и концентрации препарата в сыворотке крови. Такой мониторинг необходим для обеспечения безопасности препарата.

Whitbeck M.G. et al.
Eur Heart J 2012; DOI: 10.1093/eurheartj/ehs348.

FDA подтверждает эффективность инсулина ультрапролонгированного действия, но настаивает на дополнительном исследовании профиля кардиоваскулярной безопасности препарата

Консультативный комитет эндокринологических и метаболических препаратов FDA проголосовали (8 голосов «за» и 4 «против») за то, чтобы рекомендовать к одобрению новый инсулин ультрапролонгированного действия для лечения сахарного диабета 1 и 2 типа деглюдек (Tresiba) и деглюдек плюс аспарт (Ryzodeg) производства датской фармацевтической компании Novo Nordisk. При этом Консультативный комитет единогласно принял решение о необходимости обязательного проведения дополнительного исследования, чтобы оценить возможный риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, спровоцированный приемом препарата.

Деглюдек – базальный инсулин, который после подкожного введения образует растворимые мультимеры, что обеспечивает ультрапролонгированное действие препарата. По результатам анализа 16 исследований, применение деглюдека на 10% повышает риск сердечно-сосудистых событий, в том числе смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний, вероятности развития нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и нестабильной стенокардии, по сравнению с таковым при терапии лекарственными средствами, традиционно назначаемыми при сахарном диабете. Также у экспертов есть предположение, что применение указанного препарата не поможет избежать возникновения гипогликемии.

Результаты исследований демонстрируют преимущества ультрапролонгированного и стабильного биологического действия деглюдека. Во-первых, испытания подтвердили, что в отличие от других инсулинов длительного действия деглюдек действительно контролирует уровень сахара в крови в течение не менее 24 ч. Во-вторых, доказана возможность значительного варьирования времени инъекции препарата, что может улучшить комплаентность пациентов и, возможно, долгосрочные результаты гликемического контроля.

<http://www.medpagetoday.com/Washington-Watch/FDAGeneral/35854>

Анонсы

С 14 по 16 февраля в г. Орландо (США) состоится симпозиум Американского общества клинической онкологии по раку мочевыделительной системы (ASCO-GU). На мероприятии будут представлены результаты последних исследований, посвященных диагностике и терапии злокачественных новообразований мочевыделительной системы. Подробнее о симпозиуме можно узнать по адресу: <http://gucsym.org/>

Подготовила **Ольга Татаренко**

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int