

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, Е.И. Черняева, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

# Статины в 2012 году: придадим себе уверенности

**Статины представляют одну из наиболее востребованных групп лекарственных препаратов в кардиологии; их назначение показано практически всем больным с повышенным сердечно-сосудистым риском (что регламентировано соответствующими отечественными и международными рекомендациями). Однако между официальными рекомендациями (как правило, уровень доказательной базы наивысший – I, A) и реальной клинической практикой существует серьезный и неумывающийся разрыв (по-прежнему весьма мало больных, длительно принимающих адекватные дозы качественных статинов).**



Причина, на наш взгляд, в недостаточной уверенности врача в полезности этих препаратов, о чем также говорилось неоднократно. Вместе с тем за длительный период применения статинов не было случаев каких-либо «прывалов» как в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), так и при использовании этих препаратов в широкой клинической практике. Наоборот, ежегодно представляются все новые данные, свидетельствующие как о дополнительных благоприятных эффектах статинов, так и об их безопасности. Представим некоторые факты 2011–2012 гг., касающиеся статинов, как дополнительные аргументы безопасности и необходимости их назначения в адекватных дозах большому количеству кардиологических пациентов для длительного приема с использованием неформальных подходов.

## Немного статистических данных США 2011 г.

### Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Среди всех случаев инфаркта миокарда (ИМ) в этой стране на долю ИМ с элевацией сегмента ST в 2011 г. приходилось лишь 29%. В последнее время наблюдается уменьшение удельного веса этого варианта ИМ, одна из причин которого – увеличение качества проведения кардиопротекторной терапии у лиц с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями (важнейшим компонентом такой терапии является использование адекватных доз статинов). Средний возраст больных ИМ в США составляет 64,5 года для мужчин и 70,3 года – для женщин. Экспертами США подсчитано, что в среднем ИМ сокращает ожидаемую продолжительность жизни примерно на 16,6 года. В 2011 г. в США проведено около 620 тыс. чрескожных коронарных вмешательств (более 67% из них – у лиц в возрасте 65 лет и старше).

### Сахарный диабет (СД) 2 типа

Риск развития СД 2 типа в течение жизни у лиц, рожденных в 2000 г. в США, сейчас составляет для мужчин 32,8%, для женщин – 38,5%. Эксперты полагают, что если СД диагностирован в возрасте ≤40 лет, то ожидаемая продолжительность жизни сокращается для мужчин примерно на 11,6 года, для женщин – на 14,3 года. Статины при СД 2 типа с целью кардио- и вазопротекции, а также для улучшения прогноза должны назначаться практически каждому взрослому больному (кроме беременных и кормящих женщин) на постоянный прием (Braunwald E., 2012). Среди статинов наиболее крупным объемом доказательной базы при СД 2 типа обладает аторвастатин (напомним, что в исследовании CARDS применение лишь 10 мг/сут оригинального аторвастатина Липримара у лиц с СД 2 типа без сопутствующих ИБС и без гиперлипидемии позволило снизить риск ИМ и инсультов на 40–50%).

## В 2011 г. эксперты Всемирной федерации сердца (World Heart Federation) выделили 10 наиболее важных достижений в кардиологии за первое десятилетие XXI века

В их числе – расширение применения статинов. По словам вновь избранного президента WHF Smith S.C., «нет сомнений в том, что применение статинов у больных с высоким сердечно-сосудистым риском оказало огромное влияние на прогноз, значительно способствуя достижению основной цели – снижению этого риска...». Статины сейчас составляют «наиболее продаваемый класс лекарственных препаратов за все

времена, их обозначают как «аспирин XXI века» и как «один из семи удивительных лекарственных препаратов, способных отсрочить смерть».

### В отчете WHF приведены данные ранее опубликованных метаанализов, которые важно еще раз представить

Показано, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1 ммоль/л на фоне применения статинов позволяет снизить общую смертность на 10%, смертность от ИБС на 20%, риск развития ИМ на 27%, необходимость в urgentной коронарной реваскуляризации – на 25%, риск ишемического инсульта (ИИ) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) – на 21% (все  $p < 0,0001$ ). При этом не наблюдается увеличение риска развития злокачественных новообразований и геморрагического инсульта. Также не отмечается снижение эректильной функции у мужчин как при достижении целевого уровня ХС ЛПНП (в настоящее время для пациентов очень высокого риска составляет менее 1,8–2,0 ммоль/л), так и при достижении меньших значений – вплоть до 1,1 ммоль/л (в отношении более низких значений данных нет) (Smith S.C., 2011).

### В 2011 г. представлены данные метаанализа, посвященного изучению связи применения высоких доз статинов и риска развития СД 2 типа

Отмечено, что использование высоких доз (например, 80 мг/сут аторвастатина, 40 мг/сут розувастатина) ассоциировано с увеличением риска развития СД 2 типа de novo на 12%. Мировые эксперты на эти результаты реагируют следующим образом: «С учетом выраженного позитивного эффекта высоких доз статинов на прогноз, эти данные ни в коей мере не должны препятствовать назначению таких дозировок статинов лицам с очень высоким сердечно-сосудистым риском (острый коронарный синдром (ОКС), после ИМ, при проведении процедур реваскуляризации и после них, после ИИ/ТИА), в том числе у больных, у которых уже есть нарушение толерантности глюкозы или СД 2 типа».

### Представлены данные крупного РКИ SHARP (Baigent C., 2011)

В этом исследовании оценивалось влияние на сердечно-сосудистый прогноз комбинации симвастатина 20 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут в сравнении с плацебо у 9270 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) (средний уровень скорости клубочковой фильтрации – 26,7 мл/мин; 3023 больных получали диализное лечение). За 4,9 года наблюдения в группе статина отмечено достоверное снижение «первичной конечной точки» (несмертельный ИМ + коронарная смерть + негеморрагический инсульт + любая реваскуляризация процедура) на 17%,  $p = 0,021$ . Также было показано улучшение сердечно-сосудистого прогноза и по «вторичным конечным точкам». Важно, что позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз отмечено и в достаточно многочисленной подгруппе больных, находящихся на гемодиализе. Не было повышения риска развития миопатии или иных побочных эффектов в группе статина. Отметим, что в соответствии с крупными международными рекомендациями (например, National Kidney Foundation, США, 2011), «терапия статинами рекомендуется лицам с ХБП для снижения сердечно-сосудистого риска; подходы к ней должны соответствовать тем, которые имеются для общей популяции без ХБП. Для лиц с ХБП 1–4 стадии не требуется снижение дозы статинов». Применение статинов у больных ХБП 5 стадии (в том числе диализных) ограничено лицами очень высокого риска (например, с ИМ), дозы статинов

должны быть небольшими: аторвастатин – 10 мг/сут, розувастатин – 5 мг/сут. Весьма значительную доказательную базу при ХБП среди статинов имеет аторвастатин (субанализ РКИ TNT, 2009 и др.).

### Опубликованы результаты РКИ SATURN (Nicholls S.J. et al., 2011)

В этом исследовании у 1039 больных с хронической ИБС сравнивалось влияние максимальных доз мощных статинов – аторвастатина 80 мг/сут и розувастатина 40 мг/сут – на выраженность коронарного атеросклероза, оценивавшегося при использовании парного интракоронарного ультразвукового исследования (до и спустя 104 нед лечения). Оба статина вызвали явную регрессию атеросклеротической бляшки (и абсолютную, и относительную ее объемов), по «первичной конечной точке» различий между препаратами не было, по «вторичной конечной точке» несколько более выраженный эффект показал розувастатин. Регрессия бляшки наблюдалась у большинства пациентов – 60–70%. Препараты хорошо переносились: повышение трансаминаз в 3 раза больше верхней границы нормы было у 0,7–2,0% больных; повышение креатинкиназы в 5 раз больше верхней границы нормы – у 0,3–0,7%; с учетом данных, представленных в разделе 4, важно отметить, что степень повышения уровней гликозилированного гемоглобина составила лишь 0,05–0,09%.

### Два дискуссионных сообщения о статинах

В сообщении Fritz G. et al. (2011) обсуждаются возможные протекторные эффекты статинов в отношении повреждения тканей, вызванного ионизирующей радиацией (экспериментальные данные). Не вдаваясь в подробности биохимических составляющих такого действия (гипотетически в его основе – плейотропные эффекты с влиянием на ось Rho/NF-κB и Rho/ROCK), укажем, что авторы отмечают «уменьшение на фоне статинов острого воспалительного ответа и протекцию в отношении отдаленного связанного с радиацией фибротического ремоделирования тканей». Клинические следствия этих данных пока не ясны; при их подтверждении статины могут оказаться полезными, например, у онкологических больных, получающих лучевую терапию.

В сообщении Cibichkova L. et al. (2011) при обсуждении проблемы влияния статинов на уровень холестерина в головном мозге отмечено, что «независимо от липофильности статины благоприятно влияют на пул холестерина в головном мозге и, возможно, уменьшают развитие нейродегенерации». Для решения вопроса о влиянии статинов на риск развития/прогрессирования деменции (в том числе сосудистой), несомненно, нужны крупные РКИ. Здесь уместно напомнить, что у больных, перенесших ИИ/ТИА, единственным статинотом, располагающим доказательной базой в отношении снижения риска повторных сосудисто-мозговых катастроф, является аторвастатин (РКИ SPARCL).

### Аторвастатин у больных с ОКС и при коронарной реваскуляризации

Общезвестно, что аторвастатин обладает наиболее весомой доказательной базой применения у больных с различными вариантами ОКС – РКИ MIRACL, PROVE-IT. Всего за 30 дней применения (дополнительный анализ PROVE-IT, Cannon C. et al., 2004) аторвастатин при ОКС уменьшал риск первичной конечной точки на 33%,  $p = 0,04$ . Дозы препарата при ОКС и после него желательны применять высокие (обычно – 80 мг/сут), причём они должны назначаться независимо от исходного уровня ХС ЛПНП (и даже если он уже в пределах целевых уровней, что убедительно показано в работе Lee K.H. et al., 2011).

Уместно привести данные скрупулезной работы, проведенной в 2011 г. Colvicchi F. et al., которые проанализировали результаты смены интенсивного статинового режима у постинфарктных больных на умеренный (что нередко делают и за рубежом, и у нас врачи общей практики и кардиологи амбулаторного профиля). В работу вошел 1321 пациент после ОКС, все эти лица были выписаны из стационара на фоне приема 80 мг/сут аторвастатина. В течение 12 мес у 42% из них режим приема статина был изменен (уменьшена доза и/или произведена замена оригинального препарата на генерический). Причиной уменьшения интенсивности сатиновой терапии являлись либо побочные эффекты, либо опасения их развития (при детальном анализе всех этих случаев значимых побочных эффектов ни у одного больного не было отмечено). Важно, что изменение режима лечения сопровождалось выраженным увеличением сердечно-сосудистого риска (в сравнении с теми, кто продолжал прием 80 мг/сут оригинального аторвастатина). Так, если это изменение происходило в сроке 30 дней от начала ОКС, то риск возрастал в 5,6 раза, 90 дней – в 4,9 раза, 180 дней – в 3,9 раза, 270 дней – в 3,1 раза, 360 дней – в 2,7 раза. Подводя итоги, авторы указывают на целесообразности сохранения интенсивной терапии авторитетным препаратом у больных после ОКС (при отсутствии противопоказаний).

С учетом данных нескольких убедительных РКИ статины в высоких дозах (особенно – аторвастатин 80 мг/сут; по данным нескольких работ использовалась не утвержденная официально нагрузочная доза 160 мг в первый день) показаны лицам до проведения процедур коронарной реваскуляризации (как чрескожного коронарного вмешательства со стентированием – первичного или планового, так и аортокоронарного шунтирования), а также после этих процедур для улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

Впечатляющие данные приведены в работе Antoniadis M. et al. (2012), которые отметили значительные и очень быстрые позитивные эффекты высоких доз аторвастатина на системы супероксид аниона ( $O_2^-$ ) и пероксинитрита ( $ONOO^-$ ). Обсуждая эти результаты, Laufs U., Adam O. (2012), указывают, что эти малоизвестные ранее острые благоприятные эффекты статинов могут быть связаны с их влиянием на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS) и NAD(P)H-оксидазу.

### Применение аторвастатина выходит за пределы кардио- и вазопротекции

В 2011 г. опубликован дополнительный анализ известного РКИ ASCOT-LLA (10 мг аторвастатина в нем значительно улучшали прогноз у больных с артериальной гипертензией без выраженной гиперлипидемии). Спустя 11 лет от начала исследования (и спустя 6 лет после его завершения) отмечено только сохранение устойчивого улучшения сердечно-сосудистого прогноза в группе аторвастатина, но и достоверное снижение общей смертности на 14% и некардиоваскулярной смертности на 15%,  $p = 0,0001$ . Снижение некардиоваскулярной смертности на фоне аторвастатина было преимущественно связано с уменьшением количества смертей, обусловленных инфекционными и респираторными заболеваниями.

С учетом приведенных выше данных можно говорить о том, что статины удерживают очень уверенную позицию в кардиопротекторной терапии, обеспечивая существенное улучшение прогноза. Выбор конкретного статина, его дозы и особенностей применения остается, безусловно, прерогативой лечащего врача (все же желателен выбор максимально качественных и доказательных препаратов). Остается выразить надежду на то, что представленная информация в какой-то мере придаст уверенности практикующему специалисту в правильности своих действий и позволит ему избежать тактических ошибок при назначении статинов.

UA-LIP-12-002



# Пациент высокого риска в практике кардиолога и эндокринолога: общие цели, особенности ведения

**Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа представляет одну из самых сложных медицинских проблем XXI века, которая рассматривается сегодня в разрезе эффективного снижения кардиометаболического риска. Кардиометаболический риск – относительно новый термин, которым обозначают совокупность факторов риска, ассоциированных с развитием и прогрессированием ССЗ и СД 2 типа, и, безусловно, это область совместной работы кардиологов и эндокринологов.**

Основным направлением стратегии ведения пациентов высокого кардиометаболического риска была посвящена научная интерактивная сессия, состоявшаяся в рамках XII Национального конгресса кардиологов Украины.

Руководитель отдела дислипидемий Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко обозначила в докладе приоритетные задачи в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и СД 2 типа и пути их решения.



– Неуклонное увеличение распространенности факторов кардиометаболического риска в мировой популяции стало поводом для активизации работы по внедрению лечебных стратегий, позволяющих эффективно воздействовать на уровень риска одновременно по нескольким направлениям. Не случайно в ходе последнего конгресса Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology), состоявшегося в августе 2011 г. в Париже, особый акцент был сделан на многофакторность патогенеза ССЗ и необходимость одновременного воздействия на все имеющиеся факторы риска, наиболее значимыми из которых являются АГ, нарушения липидного и углеводного обмена, повышенный индекс массы тела, курение, малоподвижный образ жизни. Согласно результатам исследования DECODE, выраженность влияния нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 типа на риск СС-смерти зависит от уровня АД у пациентов: чем выше значения АД, тем выше риск СС-смерти у больных АГ.

Определенные достижения в области снижения распространенности гиперхолестеринемии и повышения эффективности контроля артериального давления (АД) в развитых европейских странах не означают кардинального улучшения ситуации в целом, кроме того, на этом фоне наблюдается увеличение распространенности таких значимых факторов риска, как ожирение, метаболический синдром (МС) и СД 2 типа, в общей популяции и среди пациентов с ССЗ. Как показывают данные зарубежных исследований, более чем у 50% кардиологических пациентов при обследовании выявляется синдром инсулинорезистентности, а почти 70% пациентов с впервые возникшим инфарктом миокарда имеют нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) или недиагностированный СД (Norhammar A. et al., 2002).

Проблема сочетания АГ и СД 2 типа крайне актуальна для Украины, которая лидирует среди европейских стран в отношении уровня кардиоваскулярной смертности и согласно данным официальной статистики занимает пятое место по распространенности СД 2 типа. При

этом следует учитывать результаты эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют о том, что официальная статистика не отражает реальной ситуации в области заболеваемости СД в Украине, где на один случай выявления СД 2 типа приходится 3–4 случая недиагностированного заболевания.

Что касается контроля АД, то согласно данным Украинской ассоциации кардиологов (2008) в Украине из 11 млн пациентов с АГ только 8,1% сельских и 18% городских жителей достигают целевых цифр этого показателя. Эффективность контроля АД приобретает особую актуальность при рассмотрении этой проблемы у пациентов с СД 2 типа. В исследованиях UKPDS и ADVANCE, посвященных проблеме улучшения прогноза у больных данной категории, была продемонстрирована важная роль интенсивной антигипертензивной терапии в отношении снижения частоты основных кардиоваскулярных событий, и на сегодня обеспечение адекватного контроля АД при ведении пациентов с СД 2 типа является важнейшей задачей наряду с контролем гликемии.

Целевым уровнем систолического АД у пациентов с СД 2 типа являются значения 130–135 мм рт. ст., дальнейшее снижение АД у таких больных сопряжено с повышением риска развития побочных эффектов (исследование ACCORD).

При выборе препаратов для проведения антигипертензивной терапии у больных с сочетанием АГ и СД 2 типа следует помнить, что главной задачей при этом является блокада активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС); это продиктовано в первую очередь способностью ангиотензина II блокировать позитивные эффекты инсулина и усиливать его атерогенный эффект. С целью эффективной блокады РАС согласно современным рекомендациям применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Выбор между препаратами этих двух групп следует осуществлять, используя индивидуализированный подход с учетом многих факторов. Так, у пациентов с ожирением, которое приводит к повышению объема циркулирующей крови, увеличению сердечного выброса, изменениям внутрисердечной гемодинамики и, как следствие, к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца, оптимальным выбором в большинстве ситуаций являются представители класса БРА, эффективность которых в предупреждении развития и обеспечении регресса ГЛЖ является доказанной.

Среди представителей этого класса особое место принадлежит телмисартану (Микардису) – единственному БРА второго поколения, который отличается высоким сродством (аффинностью) к АТ<sub>1</sub>-рецепторам, обуславливающим их длительную блокаду. Учитывая, что большинство физиологических эффектов ангиотензина II, включая неблагоприятные, опосредуется АТ<sub>1</sub>-рецепторами, это

свойство телмисартана является важным преимуществом.

Благоприятное влияние телмисартана на метаболические показатели обусловлено структурой его молекулы, имеющей сходство с таковой у тиазолидиндионов – высокоаффинных агонистов PPAR $\gamma$ -рецепторов, которые применяются в лечении СД 2 типа, что объясняет наличие у телмисартана антидиабетических свойств. По степени активации PPAR $\gamma$ -рецепторов телмисартан значительно превосходит остальные БРА. Частичный агонизм телмисартана по отношению к PPAR $\gamma$ -рецепторам обуславливает защитный эффект по отношению к клеткам поджелудочной железы и повышает чувствительность тканей к инсулину при использовании этого препарата у пациентов с СД 2 типа. В исследовании C. Vitale и соавт. (2005) при сравнении эффективности телмисартана и лосартана в отношении улучшения метаболических параметров (гликемия и инсулинемия натощак, индекс НОМА, уровень гликозилированного гемоглобина) у пациентов с АГ и метаболическим синдромом было установлено выраженное преимущество телмисартана по всем исследованным показателям.

Таким образом, телмисартан (Микардис) обладает двойным механизмом действия, заключающимся в блокировании АТ<sub>1</sub>-рецепторов и частичной активации PPAR $\gamma$ -рецепторов, благодаря чему одновременно оказывает выраженный антигипертензивный эффект и благоприятно влияет на метаболические показатели без развития побочных эффектов, свойственных тиазолидиндионам, которые полностью активируют PPAR $\gamma$ -рецепторы.

Способность телмисартана (Микардиса) предупреждать развитие СД 2 типа была доказана, в частности, в исследовании ONTARGET, одним из важных итогов которого стал вывод о сопоставимой эффективности телмисартана и широко используемого в клинической практике ИАПФ рамиприла как в снижении АД, так и в уменьшении частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов высокого риска. Более того, в этом исследовании телмисартан продемонстрировал несколько лучшую переносимость по сравнению с рамиприлом (меньшая частота возникновения кашля и ангионевротического отека, большее количество случаев легкой симптоматики гипотонии).

Исследование ONTARGET сыграло важную роль в определении места телмисартана и в целом класса БРА в лечении кардиологической патологии, поскольку предыдущие исследования с использованием БРА не включали пациентов высокого кардиоваскулярного риска, находящихся на этапе реализации центральных звеньев СС континуума. В более ранних исследованиях изучали возможности БРА в лечении больных умеренного и низкого риска (с АГ и гипертрофией левого желудочка), а также у больных с тяжелыми осложнениями

атеросклероза (застойная сердечная недостаточность, повторный инсульт), возникающих на поздних, необратимых стадиях СС континуума. Получение положительных результатов для телмисартана в отношении влияния на прогноз пациентов высокого риска в исследовании ONTARGET стало ярким доказательством целесообразности применения БРА у пациентов с множественными кардиоваскулярными факторами риска с целью увеличения продолжительности их жизни. Еще одно бесспорное преимущество телмисартана – наличие доказанных ренопротекторных свойств, которые играют особую роль в лечении пациентов с СД 2 типа. В клинических исследованиях телмисартан продемонстрировал более выраженное благоприятное влияние на функцию почек по сравнению с рамиприлом, считавшимся препаратом выбора для нефропротекции, и лосартаном.

В 2009 году регуляторным заключением Европейского агентства по лекарственным средствам на основании результатов клинических исследований с использованием Микардиса у пациентов различных категорий, помимо показаний, принятых для всех представителей класса БРА, для телмисартана были определены дополнительные показания, а именно профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с манифестировавшими атеротромботическими ССЗ (ИБС, инсульт или заболевания периферических артерий в анамнезе) или СД 2 типа и подтвержденным поражением органов-мишеней.

Важным аргументом в пользу использования телмисартана в длительной антигипертензивной терапии у пациентов с СД является и возможность обеспечения высокой приверженности больных к лечению. Для БРА доказано сохранение высокой приверженности к приему препаратов с течением времени (Sharut A.J., 2000), тогда как в исследовании HOPE отмечали ее снижение в процессе лечения рамиприлом: к концу четвертого года наблюдения на терапии рамиприлом остались 62,4% пациентов, принимавших этот препарат. Помимо хорошей переносимости и высокой безопасности, еще одним фактором, влияющим на приверженность к лечению, является длительность антигипертензивного действия телмисартана (более 24 ч) и связанное с этим удобство приема препарата – один раз в сутки.

Использование телмисартана в ряде случаев является разумной альтернативой одновременному применению нескольких антигипертензивных препаратов, которое осуществляется, как правило, с целью усиления антигипертензивного эффекта или снижения риска развития побочных эффектов. В этом смысле терапия телмисартаном имеет преимущества с фармакоэкономической точки зрения.

Таким образом, с позиции кардиолога, назначение телмисартана является важной составляющей стратегии ведения пациентов с АГ и СД 2 типа, обеспечивающей одновременное эффективное влияние на несколько факторов кардиоваскулярного риска, а также высокую приверженность больных к лечению, безопасность и хорошую переносимость.

