

Статини в ліченні пацієнтів очень високого серцево-судинного ризику

По матеріалам V Національного конгресса «Человек и лекарство – Украина»
(20-22 марта, г. Киев)

Пацієнти очень високого серцево-судинного (СС) ризику – найбільш складна категорія кардіологічних больних. Согласно последним европейским рекомендаціям по ліченні дисліпидемій (2011 г.), к данної категорії относятся пацієнти с установленным серцево-судинним захворюванням, інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі, сахарним діабетом 2 типу, сахарним діабетом 1 типу с поражением органов-мишеней (мікроальбумінуриєю), умеренным или тяжелым хроническим захворюванням почек (скорость клубочковой фільтрації – <60 мл/мин), перенесшие процедуру коронарної ревазуляризації, ішемічний інсульт, а также имеющие 10-летний риск СС-смерті ≥10% при расчете по шкале SCORE.



Роли гіполіпідемічної терапії в удіщенні прогнозу таких больних был посвящен доклад наукового керівника відділу атеросклерозу і хронічної ішемічної болізни серця Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України (г. Киев), доктора медичних наук, професора Михайла Ілларионовича Лутая.

– На сучасному етапі дисліпідемії розглядаються в якості важливішого фактора СС-ризика. По даним дослідження INTERHEART с участієм більш ніж 15 тис. пацієнтів, половина из котрих перенесли ІМ, найбільш значимими из 6 ведучих факторів ризику розвитку цього події є дисліпідемія і куріння (в сукупності забезпечують 75% відносного ризику).

В нинішнє час дисліпідемія є одним из головних критерієв для визначення 10-річного ризику СС-смерті по шкалі SCORE. Крім того, в нових європейських і українських рекомендаціях для пацієнтів с гіперхолестеринемією і другими факторами ризику пропозовано 4 таблиці визначення ризику с учетом уровня «полезного» холестеріна (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВП).

Однак в сучасних керівництвах цільові рівні для ХС ЛПВП не передумовлені, не указується на те, що при ліченні пацієнтів с гіперхолестеринемією слід орієнтуватися на цільові рівні ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНП), у больних очень високого ризику этот рівень складає ≤1,8 ммоль/л. При неможливості досягнення цільового рівня даного показателя рекомендовано стремитися к его зниженню на 50% от ісходного.

Таким образом, неотъемлемым аспектом ведення пацієнтів очень високого ризику є ліпідснижаюча терапія, основою котрої складають статини, обладающие потужним гіполіпідемічним дієвством.

Как свідчать дані досліджень с использованием статинів, применение найбільш известных препаратів этой группы позволяет достичь відносного зниження уровня ХС ЛПНП в середньому на 35%, однак величина зниження уровня ХС ЛПНП в процентах на фоні приєма різних статинів все же различается, как і стандартні дози препаратів, с помощью котрих можно достичь цілі. Это важний момент, если учитывать, что підвищення стандартних доз статинів в 2 рази приводит к дополнительному зниженню уровня ХС ЛПНП всего лишь на 6%. Таким образом, стартова гіполіпідемічна потужність статина имеет важное значение.

! Если рассматривать статини с точки зрения необходимости снижения ХС ЛПНП ≤50%, как указується в сучасних європейських рекомендаціях, то это практически невозможно при использовании терапевтических доз симвастатина, а аторвастатин необходимо применять в дозах 40-80 мг/сут. В то же время назначение розувастатина по 10 мг/сут позволяет рассчитывать на снижение ХС ЛПНП примерно на 46%, в дозе 20 мг/сут – до 52%.

Статини обладают рядом плейотропных эффектов (в том числе противовоспалительным дієвством, удіщають функцію ендотелія, забезпечують стабілізацію атеросклеротическої бляшки

и т.д.), играющих важную роль в удіщенні прогнозу больних с клиническими проявлениями атеросклероза, поэтому показання к назначению указанных лекарственных средств не ограничиваются наличием гиперхолестеринемии, которая к тому же является не единственным нарушением липидного обмена и фактором ризику развития ішеміческой болізни серця (ІБС). Нормальный уровень ХС ЛПНП не всегда означает низкий риск развития коронарного атеросклероза. Так, существенную роль в развитии и прогрессировании последнего может играть повышенная атерогенность ХС ЛПНП, несмотря на его нормальный уровень в плазме крови. По нашим даним, более трети пацієнтів с ІБС имеют нормальные показатели общего ХС и ХС ЛПНП, в то время как атерогенность плазмы повышена у всех больних ІБС и не имеет прямой зависимости от уровня ХС. Установлено, что наиболее атерогенной фракцией ЛПНП являются маленькие плотные частицы, уровень котрих бывает повышенным приблизительно у 35% пацієнтів с комбинированной дисліпідемією. Факторами ризику развития атеросклероза являются также гипертриглицеридемия, имеющая особое значение при снижении ХС ЛПВП, что, как правило, наблюдается у пацієнтів с метаболическим синдромом и сахарным діабетом 2 типа. Таким образом, лечение статинами показано пацієнтам очень високого ризику даже при нормальном уровне ХС с целью замедления прогрессирования атеросклероза, а сами препараты обеспечивают не только коррекцию липидного обмена, но имеют антиатеросклеротическое дієвство.

Возможность замедления и даже регресса атеросклероза на фоне лечения статинами были продемонстрированы в исследовании ASTEROID, в ходе которого с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования у пацієнтів с коронарным атеросклерозом осуществлялась оценка влияния агрессивной статинотерапии на состояние бляшек. Согласно результатам данного исследования, лечение розувастатином в дозе 40 мг/сут на протяжении 24 мес способствовало снижению ХС ЛПНП на 53,3%. Помимо этого, на фоне применения розувастатина отмечены повышение уровня ХС ЛПВП на 14,7%, а также достоверное уменьшение объема атеросклеротической бляшки (–6,1 мм; p<0,001) и увеличение минимального диаметра просвета сосудов. На основании результатов исследования был сделан вывод, что лечение розувастатином в дозе 40 мг/сут способствует некоторой регрессии атеросклероза коронарных артерий.

В недавнем завершившемся исследовании SATURN, в котором сравнивали эффективность максимальных доз аторвастатина и розувастатина (80 и 40 мг соответственно), было показано, что оба препарата обеспечивают сопоставимые результаты. В качестве первичной конечной точки в этой работе оценивали объем атеромы, который в группе розувастатина уменьшился в большей степени по сравнению с таковым в группе аторвастатина, однако разница между группами не достигла уровня статистической значимости.

Установлено, что снижение ризику кардиоваскулярных осложнений прямо пропорционально ісходному уровню ризику и снижению уровня ХС ЛПНП; в связи с этим пацієнти очень високого ризику получают максимальную выгоду при назначении гіполіпідемічної терапії. По даним крупного метаанализа, регулярный прием статинів способствует уменьшению смертности от ІБС на 19%, общей смертности – на 12%, а также смертности ІМ и потребности в ревазуляризації при условии снижения ХС ЛПНП на 1 ммоль/л.

Системное дієвство статинів обуславливает их эффективность в предупреждении и замедлении прогрессирования атеросклероза любой локалізації, а плейотропные эффекты – удіщення прогноза у пацієнтів очень високого ризику, в том числе с заболеваниями периферических артерий и высоким риском инсультов. Роль статинів в первичной профилактике инсультов была показана в исследованиях HPS и JUPITER. В исследовании SPARCL, посвященном вторичной профилактике инсультов, назначение аторвастатина в максимальной дозе – 80 мг/сут – обеспечило снижение суммарного ризику развития транзиторных ішеміческих атак и инсультов на 23%.

Отдельного внимания заслуживают пацієнти с клиническими проявлениями мультифокального атеросклеротического поражения сосудов, у котрих риск развития неблагоприятных СС-событий намного превышает таковой у лиц с множественными факторами ризику. Длительная (пожизненная) интенсивная терапия статинами является важным аспектом ведення таких больних. В связи с этим следует помнить о том, что наличие проявлений атеротромбоза в одном сосудистом бассейне повышает риск развития ішеміческих осложнений в другом, что было продемонстрировано в самом крупном международном регистре по атеротромбозу REACH. Так, было показано, что патология сонных артерий нередко (в 33-37% случаев) сочетается с атеросклерозом коронарных артерий и ІБС, а каждый четвертый из более чем 40 тис. пацієнтів с атеросклеротическим поражением коронарного бассейна имел проявления атеротромбоза в виде цереброваскулярных заболеваний и/или атеросклероза сосудов нижних конечностей. При этом частота серьезных ішеміческих событий (инфаркта міокарда, ішеміческого инсульта, смерти от СС-причин или госпитализации) удваивается у пацієнтів с множественным поражением сосудов по сравнению с соответствующим показателем у пацієнтів, имеющих проявления атеротромбоза только в одном сосудистом бассейне.

Несмотря на доказанную пользу применения статинів у пацієнтів високого и очень високого ризику, наличие соответствующих международных и українских рекомендаций и широко применение этих препаратов в экономически развитых странах, в Украине частота их назначения в целом находится на крайне низком уровне: в 2011 г. статини даже не вошли в перечень 10 наиболее продаваемых препаратов. Как показали результаты українского исследования ПРЕСТИЖ (2011 г.), проведенного в крупных городах Украины, достаточно частое назначение статинів больным с ІБС (60-80%) не означает обеспечения эффективной вторичной профилактики: цільові рівні ХС ЛПНП достигаются только в 20% случаев, что обусловлено низкой приверженностью пацієнтів к лечению. Статини назначаются врачами, но плохо, нерегулярно и в низких дозах принимаются пацієнтами.

Между тем в Украине сегодня имеются качественные генерические статини, производители котрих пользуются авторитетом на європейском рынке. К таким препаратам, в частности, относится генерический розувастатин компании KRKA (Роксера®), биоэквивалентность котрого оригинальному розувастатину является подтвержденной. Это делает доступным для українских пацієнтів один из наиболее эффективных статинів, который имеет некоторые преимущества перед симвастатином и аторвастатином в отношении достижения цільового уровня ХС ЛПНП у больних високого и очень високого СС-ризика – <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л, соответственно (S. Nicholls et al., 2010). Кроме того, показано преимущество розувастатина перед аторвастатином в отношении влияния на фракцию ЛПВП. В многочисленных клинических исследованиях доказана безопасность и хорошая переносимость розувастатина, однако использование розувастатина в максимальной дозе – 40 мг/сут – требует контроля уровня креатинина крови при рутинном назначении и осторожности у пацієнтів с нарушением функции почек. Длительный период полувыведения розувастатина, а также низкий потенциал взаимодействия с другими препаратами обуславливают удобство его применения (однократный прием в любое время суток).

! Розувастатин показан широкому кругу пацієнтів високого и очень високого СС-ризика, в том числе с клиническими признаками атеросклероза при проведении первичной и вторичной профилактики ССЗ, семейной гиперхолестеринемией, повышенным уровнем С-реактивного белка.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

1. Оценка факторов СС-ризика с использованием шкалы SCORE позволяет удіщить комплаєнс и выстроить партнерские отношения между врачом и пацієнтом, повысив приверженность последнего к назначаемой терапии.
2. Показанием к назначению статинів в клинической практике является не столько уровень общего ХС или ХС ЛПНП, сколько степень СС-ризика больного: чем выше риск, тем интенсивнее должна быть гіполіпідемічная терапия.
3. Главной задачей при проведении терапии статинами у пацієнтів очень високого ризику является достижение цільовых уровней ХС ЛПНП, что ассоциируется со снижением СС-осложнений и способствует замедлению прогрессирования атеросклероза.
4. Наличие у статинів плейотропных эффектов, влияющих на прогноз заболевания, позволяет отнести их к разряду жизненно важных препаратов, котрих необходимы пацієнтам с атеросклерозом любой локалізації.
5. Одним из эффективных способов повышения приверженности пацієнтів к лечению статинами является назначение качественных європейских генерических препаратов, что позволяет применять международные стандарты ведення больних високого и очень високого СС-ризика в реальной клинической практике.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3

Скорочена інформація про лікарський засіб Роксера (КРКА, Словенія)

Назва та характеристика. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг розувастатину. **Лікарська форма.** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТС C10A A07.

Лікувальні властивості. Показання. Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа) чи змішана дисліпідемія (тип ІІb); Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; Профілактика серцево-судинних порушень; Зниження прогресування атеросклерозу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта, захворювання печінки в активній фазі, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові більше, ніж у 3 рази понад верхню межу норми, тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), міопатія, чи за умови вже існуючих факторів міотоксичних ускладнень, супутній прийом циклоспорину, вагітність та годування груддю, дітям віком до 18 років.

Спосіб застосування та дози. Лікування гіперхолестеринемії: Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Запобігання серцево-судинним захворюванням: За високого ризику серцево-судинних захворювань слід призначати дозу 20 мг на добу. Дозування у разі порушення функції нирок: Для пацієнтів з легкими порушеннями функції нирок зміни дозування не потрібно. Для пацієнтів з помірним

порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказана доза 40 мг. Для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування препарату Роксера протипоказано. Препарат Роксера можна приймати в будь-який час дня незалежно від прийому їжі. Таблетку ковтати, запиваючи водою. Не слід розжовувати або дробити таблетку.

Побічні реакції. Загальні порушення: астенія; з боку нервової системи: головний біль, запаморочення; з боку травної системи: запор, абдомінальний біль, нудота; з боку скелетної мускулатури: міалгія; з боку нирок: протеїнурія. Як і з іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, частота появи побічних реакцій залежить від дози.

Фармакологічні властивості. Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНП, ЗХ та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВП. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** Таблетки по 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг № 30 та № 60 (білістери по 10 таблеток).

Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Р.с.: №UA/11743/01/01, №UA/11743/01/02, №UA/11743/01/03, №UA/11743/01/04 від 5.10.2011.