

# От коррекции дислипидемий — к снижению кардиоваскулярного риска

**Коррекция дислипидемий в настоящее время является одним из важнейших аспектов ведения пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска разных категорий. Какая тактика сегодня считается оптимальной при назначении терапии статинами, какое место занимают эти препараты в первичной профилактике артериальной гипертензии (АГ) и лечении постинфарктных пациентов — на эти и другие вопросы ответили известные украинские ученые-кардиологи.**



Профессор кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, проректор по научной работе ХМАПО, доктор медицинских наук Александр Викторович Бильченко

рассказал об основных принципах проведения гиполипидемической терапии и критериях выбора препаратов у пациентов высокого и очень высокого риска.

— В настоящее время гиперхолестеринемия рассматривается как один из значимых, однако не единственный фактор риска развития атеросклероза. Каким механизмам атеросклеротического повреждения сосудов сегодня также уделяется пристальное внимание?

— Не вызывает сомнений то, что нарушения обмена липидов являются одним из ключевых механизмов в развитии атеросклероза. В эпидемиологических и проспективных исследованиях доказана зависимость между повышенным уровнем холестерина и риском кардиоваскулярных событий. Однако оценка кардиоваскулярного риска только на основании уровня липидов приводит к его существенной недооценке и к тому, что у 75% больных, у которых возникают СС-катастрофы, риск расценивается как низкий. Следует учитывать, что дислипидемия — лишь один из факторов, обуславливающих развитие кардиоваскулярных катастроф. Накопленные за последние два десятилетия данные свидетельствуют о том, что, помимо дислипидемии, в возникновении атеросклеротического повреждения сосудов и особенно в обострении данного процесса ключевую роль играют ряд других механизмов, таких как эндотелиальная дисфункция, иммунные реакции, системное воспаление, окислительный стресс и др.

— Какой компонент липидного спектра на сегодня является наиболее значимым в отношении риска развития СС-заболеваний?

— Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — наиболее изученный фактор риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС); доказана линейная зависимость риска возникновения этого заболевания от уровня ХС ЛПНП в плазме. Многочисленные крупные рандомизированные исследования показали, что при использовании статинов снижение уровня ЛПНП приводит к существенному уменьшению общей и кардиоваскулярной смертности, частоты инфаркта миокарда и инсульта не только у пациентов с верифицированными СС-заболеваниями и высоким или очень высоким кардиоваскулярным риском, но и у больных с относительно невысоким кардиоваскулярным риском и нормальным уровнем ХС ЛПНП.

— В современных международных руководствах по лечению дислипидемий указывается на то, что препаратами первой линии

гиполипидемической терапии являются статины. Какие данные доказательной медицины стали основанием для этих рекомендаций и каковы основные принципы статинотерапии на современном этапе?

— В целом статины уменьшают СС-смертность на 30-40% с линейной зависимостью эффекта от абсолютного уровня снижения ХС ЛПНП. Тем не менее около 70-75% кардиоваскулярных событий не удавалось предотвратить, что обуславливалось наличием большого остаточного риска. Так, в исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study терапия симвастатином способствовала уменьшению частоты развития сердечно-сосудистых событий с 5,2 до 3,8% в год. Если учитывать, что при показателе 2-3% в год риск расценивается как высокий, то на фоне терапии симвастатином он оставался очень высоким. С целью ответить на вопрос о том, обеспечивает ли дополнительный эффект более интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП, был проведен метаанализ 26 крупных исследований, включивших 170 тыс. пациентов. В более ранних метаанализах крупных рандомизированных исследований было показано, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на фоне терапии стандартными дозами статинов способствует уменьшению на 20% в течение 5 лет частоты больших коронарных событий, реваскуляризации и ишемических инсультов. В 5 крупных рандомизированных исследованиях проводилось прямое сравнение терапии стандартными дозами статинов с лечением высокими дозами препаратов данной группы. Метаанализ всех этих исследований показал, что дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП (на 1-2 ммоль/л) на фоне более интенсивной терапии обеспечило дальнейшее уменьшение частоты больших кардиоваскулярных событий с линейной зависимостью между абсолютным снижением концентрации ХС ЛПНП и пропорциональным уменьшением риска, и этот эффект может быть достигнут у больных с исходно низким уровнем ХС ЛПНП.

Дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами на 0,5 ммоль/л привело к уменьшению остаточного риска на 16% при достоверном снижении коронарной смертности или частоты нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации и ишемических инсультов.

Результаты этого метаанализа подтвердили принцип «чем ниже, тем лучше» в отношении уменьшения уровня ХС ЛПНП и послужили основой для новых европейских рекомендаций.

— Каковы основные критерии выбора препарата из группы статинов?

— В соответствии с современными европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий с самого начала терапии следует выбирать наиболее эффективные в отношении снижения уровня ХС ЛПНП статины, дозу которых необходимо титровать до максимальной рекомендуемой или максимально переносимой

для достижения целевых значений этого показателя. Как свидетельствуют результаты метаанализа терапевтической эквивалентности различных статинов, наибольшую гиполипидемическую эффективность, позволяющую снизить ХС ЛПНП на 50-55%, продемонстрировали аторвастатин и розувастатин (Weng et al., 2010).

Розувастатин в максимальной дозе 40 мг/сут обладает способностью более выраженно снижать уровень ХС ЛПНП — до 63%, благодаря чему он является препаратом выбора у пациентов с исходно высокими значениями этого показателя, а также в случае неэффективности предшествующей терапии статинами.

В большинстве исследований было показано, что соотношение apoA-I/apoB и его изменение в ходе терапии является более значимым предиктором кардиоваскулярных событий, чем соотношение ХС ЛПНП и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Известно, что применение розувастатина способствует улучшению соотношения apoA-I/apoB, а также повышению уровня ХС ЛПВП на 4-6 мг/дл, что обеспечивает дополнительное снижение риска кардиоваскулярных событий у больных с атеросклерозом на 6-8%.

— Существует мнение, что наиболее важные эффекты статинов — снижение риска общей (исследование ASCOT-LLA) и СС-смертности — реализуются не только за счет выраженного гиполипидемического действия, но и благодаря наличию у них других, нелипидных эффектов. Какие из этих свойств имеют наиболее важное значение?

— Действительно, наличие у статинов способности влиять на другие патогенетические звенья атеросклеротического процесса — системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию — является неоспоримым преимуществом в обеспечении дополнительного снижения вероятности развития атеротромботических осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска. Так, в специально спланированном исследовании JUPITER с участием 17 802 больных с нормальным уровнем ХС ЛПНП (в среднем 2,8 ммоль/л) и повышенным уровнем С-реактивного белка (одного из маркеров системного воспаления и значимого ФР развития и прогрессирования атеросклероза) прием розувастатина в дозе 20 мг/сут способствовал снижению частоты кардиоваскулярных событий на 44% независимо от пола, возраста пациентов, наличия АГ. Розувастатин улучшает функцию эндотелия сосудов, что было доказано, в частности, при применении этого препарата у больных с микроальбуминурией, которая рассматривается сегодня как маркер дисфункции эндотелия и мощный предиктор смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца. У больных с микроальбуминурией розувастатин в дозе 20 мг снижал ее уровень опосредованно — путем влияния на эндотелиальную функцию независимо от воздействия на уровень липидов.

Влияние розувастатина на дислипидемию, системное воспаление и функцию эндотелия обуславливает его эффективность в замедлении процессов атеросклероза и ремоделирования сосудов, что было доказано в исследованиях с определением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий.

Так, в исследовании METEOR применение розувастатина на протяжении 24 мес способствовало значительному достоверному уменьшению толщины комплекса интима-медиа в сравнении с плацебо. Сегодня розувастатин является единственным представителем группы статинов с доказанной эффективностью и зарегистрированными показаниями к применению у больных с низким СС-риском и субклиническим атеросклерозом.

Следует помнить также о том, что между препаратами группы статинов существуют различия в отношении влияния на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий; например, для симвастатина данный эффект не был доказан в исследовании ENHANCE, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП, триглицеридов и С-реактивного белка.

Таким образом, розувастатин является оптимальным выбором для проведения гиполипидемической терапии у пациентов с различной степенью СС-риска, и его применение полностью соответствует современному подходу к ведению пациентов высокого и очень высокого риска, который предполагает максимальное влияние на все ФР развития и прогрессирования атеросклероза.

Что касается безопасности и переносимости розувастатина, то на сегодня этот препарат обладает оптимальным профилем эффективности/безопасности. Кроме того, розувастатин характеризуется сбалансированным соотношением эффективности/стоимость терапии (Gorevski E., 2012).

Благодаря появлению на отечественном фармацевтическом рынке высококачественного генерического розувастатина (Розукард производства Зентива в составе Санофи) эффективная терапия, обеспечивающая снижение СС-риска у широкого круга больных с атеросклерозом высокого и очень высокого риска, сегодня доступна и украинским пациентам.



Профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Олег Иосифович Жарин

делал акцент на наиболее важных аспектах применения статинов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

— Чем определяется важность применения статинов у пациентов с ОКС?

— ОКС является одной из важнейших проблем в кардиологической практике и одной из наиболее распространенных причин смерти в мире. Необходимость правильного выбора тактики ведения пациентов с ОКС определяется тяжестью течения заболевания и гораздо более благоприятным прогнозом по сравнению с лицами с хроническими формами ИБС. Смертность при ОКС на протяжении первого года после развития события составляет около 10%, в последующем — не менее 5% в год, при этом в 85% случаев смерть больных, перенесших ОКС, обусловлена причинами, связанными с ИБС. В последнее десятилетие в западных



странах путем широкого внедрения в клиническую практику эффективных методов медикаментозного лечения ОКС (тромболитической, антиагрегантной, антикоагулянтной терапии, бета-блокаторов, статинов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы), а также активного использования методов прямой реваскуляризации миокарда удалось добиться значимого снижения уровня смертности при этом заболевании: в ведущих клиниках мира данный показатель снизился до 5% при остром инфаркте миокарда.

**!** Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества статины имеют наиболее высокий класс и уровень доказательности для применения в клинической практике, в том числе у кардиологических больных высокого и очень высокого риска, к которым относятся пациенты с ОКС.

– **Какова современная стратегия применения статинов при ОКС?**

– Статины назначаются в 1-4-е сутки развития ОКС, при этом терапия имеет интенсивный характер: рекомендовано быстрое наращивание дозы или применение высоких доз без титрования, например аторвастатин в дозе 40 мг, для достижения максимально быстрого и выраженного гиполипидемического эффекта (целевой уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л). Статины показаны также пациентам с ОКС с исходно нормальными значениями ХС ЛПНП. На сегодня, кроме хорошо изученного при проведении вторичной профилактики у больных с ОКС аторвастатина, в клинической практике успешно используется новый эффективный препарат, обладающий хорошим профилем переносимости, – розувастатин. Эффективность и безопасность применения розувастатина при ОКС были продемонстрированы в ряде специально спланированных клинических исследований, в том числе с участием пациентов с ранней реваскуляризацией миокарда.

Терапевтическая доза статинов, назначаемых на длительный срок с целью вторичной профилактики, должна определяться с учетом исходного уровня ХС ЛПНП, и это особенно важно для больных, перенесших ОКС.

– **Насколько безопасно использование статинов в лечении пациентов с ОКС, относящихся к категории тяжелых кардиологических больных?**

– Как показывают данные различных исследований и клиническая практика, статины являются безопасными препаратами для рутинного применения у пациентов, перенесших ОКС. Такие побочные эффекты, как миопатии, которые описаны в литературе, в рутинной клинической практике встречаются достаточно редко и зачастую связаны с использованием комбинированной гиполипидемической терапии, в том числе с включением в схему лечения фибратов.

Что касается вопроса о повышении риска развития СД при лечении статинами, то такие данные были получены в ходе метаанализа исследований, в которых применяли препараты этой группы.

**!** Результаты более тщательного изучения данной проблемы и оценка соотношения польза/риск при применении статинов свидетельствуют о том, что польза от снижения частоты СС-осложнений значительно превышает риски, связанные с развитием СД.

Так, для возникновения одного случая СД статины должны получать на протяжении одного года 500 пациентов; в то же время согласно данным метаанализа 2011 г. для профилактики одного кардиоваскулярного события в течение года

необходимо пролечить статинами 150 человек. Таким образом, при отсутствии противопоказаний статины должны назначаться всем пациентам с ОКС, поскольку повторное кардиоваскулярное событие представляет более опасную угрозу для здоровья и жизни таких больных по сравнению с риском возникновения СД.

При ведении пациентов с ОКС необходимо помнить о том, что применение комплекса основных методов вторичной кардиоваскулярной профилактики более существенно уменьшает степень СС-риска по сравнению с использованием отдельных профилактических методов (75 против 25-30% соответственно). С этой целью перед выпиской из стационара у больных, перенесших ОКС, следует проводить тщательную стратификацию СС-риска, дополнительные исследования (коронарографию) при наличии признаков остаточной ишемии миокарда; в дальнейшем необходимо решить вопрос о реваскуляризации миокарда (методом аортокоронарного шунтирования или стентирования коронарных артерий), особенно в случаях существенного ухудшения прогноза выживания и при сохранении симптомов ишемии миокарда.

**Научный сотрудник отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Лариса Анатольевна Мищенко**



– **Насколько остро стоит вопрос об использовании статинов во вторичной СС-профилактике у пациентов с АГ?**

– Актуальность данного вопроса определяется высоким риском развития атеросклеротических заболеваний и атеротромботических осложнений у пациентов с АГ. Так, по сравнению с общей популяцией у этих больных в 7 раз выше риск развития инсульта, в 4 раза – ИБС, в 2 раза – заболеваний периферических артерий. На важность профилактических мероприятий, направленных на снижение риска СС-осложнений при АГ, указывается в унифицированном клиническом протоколе первичной, экстренной и вторичной медицинской помощи пациентам с этим заболеванием (приказ МЗ Украины № 384 от 24 мая 2012 г.). В этом документе в качестве главной цели лечения АГ определено максимальное снижение СС-риска за счет достижения и поддержания целевого уровня артериального давления (<140/90 мм рт. ст.), модификации ФР и эффективного лечения сопутствующих состояний.

Ввиду высокого риска атеротромботических осложнений у пациентов с АГ модификация такого важного ФР, как дислипидемия, является крайне важным аспектом ведения таких больных, что и отражено в вышеупомянутом клиническом протоколе, регламентирующем действия врача в отношении пациентов с АГ. В данном протоколе статины включены в перечень препаратов, необходимых для проведения первичной СС-профилактики у больных АГ высокого и очень высокого СС-риска. Терапия статинами должна быть направлена на достижение целевых и более низких уровней общего ХС и ХС ЛПНП независимо от исходных значений указанных показателей.

– **Как проводится стратификация СС-риска у пациентов с АГ?**

– У этих больных используется особая шкала, которая учитывает не только

имеющиеся ФР, но и наличие или отсутствие поражения органов-мишеней – существенного предиктора СС-осложнений. Таблица стратификации СС-риска, представленная в украинском унифицированном протоколе по лечению АГ, демонстрирует, что большинство пациентов с этим заболеванием относятся к категории высокого (больные с АГ III степени/субклиническим поражением органов-мишеней/хроническим поражением почек/метаболическим синдромом/наличием трех и более ФР) и очень высокого риска (с ИБС, инфарктом миокарда или реваскуляризацией миокарда в анамнезе, перенесшие транзиторную ишемическую атаку или инсульт, с СД 2 типа, хронической болезнью почек (ХБП), окклюзивным периферическим заболеванием артерий).

**!** Таким образом, большинство пациентов с АГ, обращающихся сегодня за медицинской помощью к терапевту или кардиологу, нуждаются в назначении гиполипидемической терапии независимо от исходного уровня ХС ЛПНП.

Кроме того, статины показаны пациентам со значительно повышенной концентрацией общего ХС (>8 ммоль/л) и ХС ЛПНП (>6 ммоль/л).

– **Что служит доказательной базой эффективности статинов в первичной СС-профилактике у пациентов с АГ?**

– Доказательной базой являются, в частности, результаты исследования ASCOT-LLA, в котором было четко показано, что снижение уровня общего ХС всего на 1,1 ммоль/л на фоне включения аторвастатина в схему лечения пациентов с АГ высокого риска способствует снижению риска всех осложнений на 21%, а риска инсульта – на 27%, СС-катастроф – на 29%. Таким образом, целесообразность назначения статинов в первичной профилактике СС-осложнений у пациентов с АГ на сегодня является бесспорной.

– **Какие данные накоплены в настоящее время в отношении эффективности статинов в первичной СС-профилактике у пациентов с АГ и такими сопутствующими состояниями, как СД 2 типа и ХБП?**

– Пациенты с АГ и СД 2 типа – особая категория больных, которые все чаще встречаются в клинической практике в связи с широкой распространенностью этих состояний в популяции. В структуре причин смертности таких пациентов ведущее место занимают СС-заболевания – ИБС и инсульт, что обуславливает важность активной модификации всех значимых ФР. **Коррекция дислипидемии при этом имеет большее значение в отношении улучшения прогноза у пациентов с АГ и СД по сравнению с контролем гликемии.**

Эффективность терапии статинами у больных АГ и СД продемонстрирована в ряде крупных рандомизированных исследований. В частности, в исследовании CARDS применение аторвастатина в лечении таких пациентов способствовало снижению риска развития ОКС на 37%, инсультов – на 59%. В исследовании HPS лечение симвастатином обеспечило уменьшение риска возникновения СС-осложнений у больных АГ и СД на 19%. В исследовании ASCOT-LLA использование аторвастатина в сочетании с интенсивной антигипертензивной терапией в подгруппе пациентов с СД обусловило снижение риска развития СС-осложнений на 25%.

Что касается ХБП, которая диагностируется при уменьшении клиренса креатинина <60 мл/мин, то это состояние также характеризуется широкой распространенностью среди больных АГ и СД: в структуре причин развития ХБП АГ и СД занимают лидирующие позиции – 33 и 30% соответственно.

Эффективность статинов в улучшении прогноза пациентов с АГ и ХБП также доказана в ряде клинических исследований, и одной из причин успеха является способность этих препаратов замедлять прогрессирование ХБП. Так, в исследовании GREACE применение аторвастатина в подгруппе пациентов с ХБП способствовало повышению клиренса креатинина в среднем на 10%, тогда как у больных, не получавших данное лекарственное средство, наблюдалось прогрессирование почечной дисфункции и снижение клиренса креатинина в среднем на 5,2%.

Благоприятное влияние статинов на функцию почек было подтверждено в ходе метаанализа исследований с применением препаратов этой группы (2006), который показал, что назначение статинов пациентам с ХБП способствует уменьшению у них выраженности протеинурии.

**!** Таким образом, статины занимают важное место в первичной СС-профилактике у широкого круга пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, в том числе с сопутствующими СД и ХБП.

– **Чем следует обосновывать выбор статина для проведения СС-профилактики у пациентов с АГ?**

– Осуществляя выбор препарата для лечения этих больных, следует помнить, что целевых уровней ХС ЛПНП (<2,5 ммоль/л при наличии высокого и <1,8 ммоль/л – очень высокого риска) или снижения этого показателя ≥50% в большинстве ситуаций можно достигнуть путем применения аторвастатина и розувастатина. **Аторвастатин и розувастатин обладают наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, что позволяет использовать их в невысоких дозах у большого количества пациентов.** Аторвастатин является наиболее популярным среди статинов. Об этом косвенно свидетельствуют объемы его ежегодных продаж. Так, по данным за 2009 год аторвастатин возглавил мировой рейтинг наиболее продаваемых лекарственных средств. В Европе с 2004 по 2011 год аторвастатин по объему продаж занимает лидирующее положение среди всех кардиологических препаратов. Розувастатин – новый препарат, преимуществами которого являются несколько более выраженный гиполипидемический эффект и хорошая переносимость, в связи с чем он является средством выбора у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и плохой переносимостью, предшествовавшей гиполипидемической терапии.

В заключение необходимо отметить, что эффективность широкого использования статинов в комплексной СС-профилактике доказана в реальной клинической практике на примере больших популяций. В Финляндии и США проведение широкомасштабного комплекса профилактических мероприятий в рамках государственной программы борьбы с СС-заболеваемостью и смертностью, заключающихся в эффективном контроле дислипидемии, уровня артериального давления и пропаганды отказа от курения, обусловило снижение смертности от ИБС на 82% (в Финляндии) и 40% (в США).

**На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что сегодня статины следует рассматривать в качестве жизненно-спасающих препаратов у пациентов высокого и очень высокого СС-риска в связи с доказанным влиянием на выживаемость и риск развития СС-осложнений у этих больных. Широкое применение статинов является неотъемлемым аспектом работы, направленной на снижение СС-заболеваемости и смертности в популяции.**

Подготовили **Наталья Очеретяная, Владимир Савченко**

