

Телеакадемія лікарського майстерства: статины в сниженні серцево-судинного ризику у пацієнтів з гострими і хронічними формами ІБС

15 листопада в м. Києві відбулася телеконференція, присвячена сучасним поглядам на серцево-судинну (СС) профілактику. В рамках програми телеконференції була розглянута роль гіполіпідемічної терапії як одного з основних напрямків в зниженні СС-ризика у пацієнтів з хронічними і гострими формами ішемічної хвороби серця (ІБС).

В заході, організованому при підтримці Української асоціації по неотложній кардіології і фармацевтичної компанії Zentiva, взяли участь відомі вчені і практичні лікарі з 12 регіонів України.

Академік НАМН України, ректор Дніпропетровської медичної академії, доктор медичних наук, професор Георгій Вікторович Дзюк в ході доповіді зробив акцент на ролі статинів в первинній і вторинній СС-профілактиці.



— Дані офіційної статистики свідчать про високу СС-забодуваність в Україні, і ведуче місце в структурі кардіальної патології займають гострі і хронічні форми ІБС. Причина складної ситуації — широка розповсюдженість факторів СС-ризика в українській популяції, таких як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, куріння, недостатня фізична активність, порушення вуглеводного обміну і др. Згідно з даними дослідження EUROASPIRE за останні 10 років розповсюдженість вищеперелічених факторів не зменшилася. Навпаки, спостерігається її неуклонне зростання, при цьому особливу тривогу викликають жінки і особи молодого і середнього віку. Модифіковані фактори ризику є сьогодні головною метою при здійсненні СС-профілактики. Один з найбільш розповсюджених факторів СС-ризика в українській популяції — гіперхолестеринемія. Як показали епідеміологічні дослідження, в Україні середній рівень загального холестерину (ОХС) у чоловіків становить 5,2 ммоль/л, у жінок — 5,7 ммоль/л, при цьому у 30% досліджуваних цей показник перевищує 6 ммоль/л. Між тим гіперхолестеринемія як одне з патогенетичних ланок атеросклерозу відноситься до числа найбільш значимих факторів СС-ризика. Значимість окремих компонентів ліпідного спектра як важливих прогностических показників відображена в сучасних європейських рекомендаціях по лікуванню дисліпідемій. Пацієнтів з підвищеними рівнями ОХС (>8 ммоль/л), холестерину ліпопротеїнів низької щільності — ХС ЛПНП >6 ммоль/л, а також з сімейною дисліпідемією відносять до групи високого ризику. Крім того, в цих рекомендаціях запропоновані таблиці SCORE для оцінки СС-ризика у пацієнтів з дисліпідеміями в залежності від рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВП).

Згідно з міжнародними рекомендаціями головною терапевтичною метою при здійсненні більшості стратегій лікування дисліпідемій і індикатором відповіді на гіполіпідемічну терапію сьогодні є рівень ХС ЛПНП. Цілі значення цього показника визначаються в залежності від ступеня ризику пацієнта: у пацієнта з високим ризиком оптимальний рівень ХС ЛПНП становить <2,5 ммоль/л, при дуже високому ризикі слід прагнути до значень <1,8 ммоль/л (при неможливості досягнення таких цифр необхідно отримати зменшення значення ХС ЛПНП ≥50% від вихідного), використовуючи статини з найбільш вираженим гіполіпідемічним ефектом. В даний час ведуться дискусії про доцільність використання інших компонентів ліпідного спектра і їх співвідношень в якості терапевтичних цільових і прогностических критеріїв. Сьогодні ж головною задачею практичних лікарів є якомога повніше

охватити пацієнтів з різним ступенем СС-ризика для визначення рівня ХС ЛПНП і його своєчасної корекції. В клінічних дослідженнях показано, що зниження ХС ЛПНП супроводжується зменшенням ризику розвитку СС-подій — інфаркту міокарда, інсульту, загальної і кардіоваскулярної смертності. Таким чином, лікування дисліпідемій — важливий напрям первинної і вторинної СС-профілактики, і в розвинутих країнах світу за останні роки були досягнуті суттєві успіхи в цій сфері. Досвід західноєвропейських і північноамериканських держав свідчить про те, що постійна просвітницька робота з населенням, впровадження освітніх програм для лікарів і широке використання гіполіпідемічних препаратів в клінічній практиці дозволяють досягти значимого зменшення поширеності гіперхолестеринемії в популяції, і відповідно — зниження рівня СС-ризика населення. Можливо зробити висновок, що СС-профілактика ефективна, якщо вона представляє собою чітку систему дій в суспільстві і індивідуальному плані, спрямовану на зниження рівня СС-забодуваності і впливу на життя і працездатність пацієнтів.

! СС-профілактика повинна базуватися на епідеміологічних даних і даних доказальної медицини, які дозволяють виробити правильну стратегію в використанні препаратів, що впливають на значимі фактори ризику.

Так, результати ряду великих клінічних досліджень, в яких була доведена ефективність статинів в покращенні прогнозу і зниженні СС-ризика кардіологічних пацієнтів різних категорій, дозволили розглядати їх як життєспасальні препарати в лікуванні хворих високим і дуже високим ризиком. Метааналіз десяти рандомізованих досліджень показав, що використання статинів призводить до зниження частоти розвитку СС-забодуваності в середньому на 27%, інсульту — на 18%, загальної смертності — на 15%. Крім того, були сформульовані основні принципи використання статинів при лікуванні пацієнтів високого і дуже високого ризику: максимально раннє призначення, інтенсивність і тривалість терапії. Стратегія терапії статинами постійно удосконалюється завдяки інтенсивному вивченню їх властивостей і можливостей, зв'язаних з використанням в різних клінічних ситуаціях, а також розробкою нових представителів цього класу препаратів. Сьогодні статини першої генерації поступово витісняються з клінічної практики сучасними препаратами — аторвастатином і розувастатином, які вивчені в величезній кількості великих клінічних досліджень. Аторвастатин і розувастатин продемонстрували виражений гіполіпідемічний ефект, переважаючи такий у інших статинів і дозволяючи в більшості випадків досягти цільових рівнів ХС ЛПНП або зниження цього показника на 50%. В ранніх дослідженнях основна увага приділялася можливостям цих статинів в зниженні рівнів ОХС, ХС ЛПНП, а також частоти жорстких кінцевих точок у пацієнтів з установленням СС-забодуваності (дослідження TNT, GREACE, PROVE-IT TIMI-22, IDEAL і др.). В результаті з'явилися більш амбіційні цілі — довести їх здатність уповільнювати темпи прогресування атеросклерозу (дослідження REVERSAL і ESTABLISH з аторвастатином; ASTEROID з розувастатином), а також ефективність в первинній СС-профілактиці



(ASCOT-LLA, CARDS з аторвастатином; METEOR, JUPITER з розувастатином). Отримані в цих дослідженнях дані дозволяють говорити про ефективність статинів не тільки в вторинній, але і в первинній СС-профілактиці і можливостях впливу на перебіг атеросклерозу при умові їх системного застосування.

! Сучасна концепція використання статинів передбачає вибір препарату і його дози незалежно від рівня ліпідів крові — головними критеріями слугують діагноз основного захворювання, наявність і вираженість факторів СС-ризика і обумовлена ними ступінь ризику.

В світлі цієї концепції статини — невід'ємний компонент лікування пацієнтів з гострими і хронічними формами ІБС, априорно відносяться до категорії дуже високого ризику. Пацієнти з стабільним перебігом ІБС повинні отримувати статини тривало (пожиттєво) в адекватних дозах, для яких в клінічних дослідженнях доведена ефективність в зниженні СС-ризика. Стратегія лікування статинами пацієнтів з гострими формами цього захворювання відповідає основним принципам її застосування у пацієнтів дуже високого ризику: максимально рано, інтенсивно, тривало.

Актуальним питанням застосування статинів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ОКС) привернула увагу **президент Української асоціації по неотложній кардіології, керівник відділу реанімації і інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Николаєвич Пархоменко.**



— Сучасна стратегія ведення пацієнтів з ОКС в цілому заключається в різнонаправленому і інтенсивному впливі на системний процес, зв'язаний з активацією тромбоембологенезу. Принцип інтенсивності в лікуванні ОКС в повній мірі розповсюджується на гіполіпідемічну терапію, що відображено в сучасних міжнародних рекомендаціях.

Доказательства ефективності статинів в лікуванні пацієнтів з ОКС базуються в основному на результатах, отриманих при використанні аторвастатину в дослідженнях MIRACL і PROVE-IT TIMI-22. В дослідженні MIRACL показано, що інтенсивна гіполіпідемічна терапія аторвастатином в дозі 80 мг/сут на протязі 16 тижнів сприяє зниженню частоти розвитку жорстких кінцевих точок, т.е. покращенню клінічних результатів лікування ОКС. Результати дослідження PROVE-IT TIMI-22 в свою чергу виявили поштовх до перегляду цільових рівнів ХС ЛПНП, особливо у пацієнтів з високим ризиком. В цьому дослідженні у пацієнтів, недавно перенеслих ОКС, інтенсивне зниження рівнів ліпідів аторвастатином забезпечило більш виражене зниження ризику смерті і основних СС-подій порівняно з стандартним режимом.



Ранняя (в первые сутки развития ОКС) интенсивная терапия статинами, обеспечивающая наиболее выраженный гиполипидемический эффект, с быстрым наращиванием дозы (или без ее титрования), рекомендованная современными международными руководствами, направлена на достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л.

! Максимально быстрый и выраженный гиполипидемический эффект – цель терапии статинами при ОКС, главной задачей которой является снижение риска развития СС-событий в ближайший и отдаленный периоды. Поэтому статины показаны таким больным вне зависимости от исходного уровня липидов крови и должны быть назначены в высоких дозах пациенту с ОКС сразу при поступлении в палату интенсивной терапии без ожидания данных липидограммы.

Такая тактика обеспечивает дополнительное снижение риска смерти, инфаркта миокарда и потребности в реваскуляризации, что было показано в специально спланированных клинических исследованиях. Способность статинов улучшать прогноз пациентов с ОКС вне зависимости от исходного уровня липидов объясняется наличием у этих препаратов дополнительных, нелипидных эффектов, которые влияют на другие факторы риска и механизмы, обуславливающие развитие ОКС. В частности, важное значение имеет влияние статинов на состояние атеросклеротических бляшек (АБ), дестабилизация которых часто происходит одновременно в нескольких сосудистых бассейнах при развитии ОКС. Необходимо понимать, что атеросклероз – системный процесс, а активация тромбообразования у пациентов с ОКС не прекращается сразу после лечения, проведенного в стационаре в острый период. Дестабилизация АБ – одна из причин высокого риска развития СС-осложнений у пациентов, перенесших ОКС и не получающих адекватного лечения. Даже АБ, не связанных с предыдущим ОКС и не обуславливающие гемодинамически значимого стеноза коронарных сосудов, могут служить причиной дальнейших осложнений, риск развития которых особенно высок на протяжении первого года после перенесенного ОКС. Этот вывод был сделан, в частности, на основании результатов международного исследования PROSPECT с участием пациентов с ОКС, в ходе которого осуществляли оценку АБ, не связанных с предыдущим событием. Целью исследования PROSPECT являлось определение частоты клинических событий после перенесенного ОКС и выявление поражений сосудистого русла, ответственных за развитие неожиданных СС-осложнений. Атеросклеротические поражения сосудов выявляли с помощью современных методов визуализации – внутрисосудистого УЗИ и виртуальной гистологии (специальное программное обеспечение позволяет выделять по данным ультразвука участки кальциноза, фиброза, липидных и некротических зон в бляшке). Согласно результатам исследования среднее количество нелеченых стентированием (т.е. находящихся не в зоне инфаркта или изменений на ЭКГ при нестабильной стенокардии) АБ у пациентов после ОКС, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, по данным коронарной ангиографии составило 1,8 (±1,8) на одного больного, тогда как по данным внутрисосудистого УЗИ – 4,7 (±2). Кроме того, результаты ангиографии свидетельствуют о том, что АБ у больных с первым инфарктом миокарда, ответственные за тромботические события в участках сосудистого русла, не связанных с инфарктзависимой артерией, исходно имели небольшие размеры и не обуславливали гемодинамически значимого стеноза артерии (32%). Однако на момент развития повторного события отмечено существенное увеличение размеров АБ, приводящее к значимым стенозам сосудов (до 65%), что свидетельствует о быстром прогрессировании атеросклеротического поражения

сосудов. В исследовании PROSPECT к развитию СС-осложнений у пациентов после ОКС на протяжении периода наблюдения (3,4 года) приводили как ответственные, так и неотчетливые за предыдущее событие АБ.

Учитывая полученные результаты, а также то, что АБ с гемодинамически незначимыми размерами составляют большую часть всех выявляемых с помощью ангиографии поражений, можно сделать вывод, что исходные ангиографические данные в отношении АБ, не связанных с предыдущим ОКС, – недостаточно сильные предикторы последующих СС-событий, и риск дестабилизации АБ в других сосудистых бассейнах после ОКС очень высок независимо от исходного размера АБ и степени стеноза. Интенсивная терапия статинами обеспечивает стабилизацию АБ –



это было показано, например, в исследованиях REVERSAL (аторвастатин) и ASTEROID (розувастатин), в ходе которых интенсивное лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут и розувастатином в дозе 40 мг/сут пациентов с коронарным атеросклерозом приводило не только к значимому снижению ХС ЛПНП (на 50% и более) и достижению целевых значений этого показателя у большинства больных, но и к стабилизации АБ и уменьшению степени стеноза сосуда при динамическом наблюдении.

Еще один важный эффект статинов – вазопротекторный. Благоприятное влияние статинов на состояние и функцию сосудистого эндотелия является доказанным и подтверждено также нашим исследованием, в котором при проведении пробы с вазодилатацией у пациентов с ОКС было отмечено наличие эндотелиальной дисфункции, которая у 60% больных сохранялась после десятого дня лечения. Более того, показатели эндотелиальной функции в большинстве случаев продолжали ухудшаться у пациентов независимо от исходной степени ее нарушения. В этом исследовании гиполипидемическая терапия оказалась эффективной в отношении улучшения эндотелийзависимой вазодилатации как при использовании комбинации гиполипидемических препаратов (аторвастатин + эзетимиб), так и при монотерапии аторвастатином в дозе 40 мг/сут (А.Н. Пархоменко и соавт., 2011).

В рандомизированном контролируемом проспективном исследовании, проведенном сотрудниками нашего отдела, также подтверждена способность аторвастатина и розувастатина в высоких дозах снижать уровень ХС ЛПНП уже в первый месяц лечения (А.Н. Пархоменко и соавт., 2010) – именно на этом этапе начинается снижение риска развития СС-осложнений у пациентов с ОКС.

Таким образом, имеется достаточное количество научных данных и теоретических обоснований для активного назначения статинов при ОКС. Эффективность статинов в снижении риска СС-событий после перенесенного ОКС подтверждена в клинической практике, и сегодня стратегия интенсивной статинотерапии пациентов с этим заболеванием освоена украинскими врачами. Однако четкое выполнение международных стандартов лечения больных после ОКС часто заканчивается в момент выписки из стационара или же после первого месяца наблюдения специалистами поликлинических отделений. В результате через год после перенесенного ОКС статины принимает лишь незначительная часть больных (в основном наблюдающихся в крупных клинических центрах), при этом часто – в дозах, не соответствующих степени СС-риска и уровню ХС ЛПНП, определение которого крайне редко осуществляется. В совместном польско-украинском исследовании (г. Гдыня и г. Луцк), в котором оценивали качество вторичной профилактики у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или инсульт, установлено, что из наблюдавшихся в украинских медицинских учреждениях постинфарктных больных через год после

события статины принимали только 10% пациентов, после инсульта – 2%. В сложившейся ситуации большая доля ответственности лежит на лечащих врачах, не применяющих статины у больных или не прилагающих достаточно усилий для убеждения пациентов в необходимости выполнения всех рекомендаций. Во многом это обусловлено опасениями врачей в отношении риска развития побочных эффектов статинов. Однако небольшое повышение уровня аминотрансфераз, имеющее обратимый характер, не может служить оправданием для отказа от жизненно важной терапии статинами. Что касается риска развития миопатии – достаточно редкого осложнения, то полученные данные свидетельствуют о различной степени риска при применении разных статинов. В частности, повышенный риск установлен для симвастатина при терапии пациентов с полиморфизмом гена SLCO1B1, в связи с чем запрещено его применение в высоких дозах (80 мг/сут). Наибольшее количество дискуссий в последние годы вызвали диабетогенные эффекты статинов, однако в последнем метаанализе (Sattar, 2012) при сравнении диабетогенного эффекта статинов с их профилактическим действием в отношении риска развития СС-заболеваний было показано превосходство последнего (16 против 12%). Результаты метаанализа с включением исследований, в которых использовали высокие дозы статинов (D. Preiss, 2012), подтвердили эти данные. Кроме того, установлено, что статины снижают СС-риск у пациентов с сахарным диабетом в целом на 21% независимо от наличия или отсутствия СС-патологии, возраста, пола и других факторов, и в настоящее время статины являются препаратами первой линии гиполипидемической терапии у этих больных.



! Таким образом, польза от применения статинов в первичной и вторичной СС-профилактике значительно превосходит риск развития нарушений углеводного обмена – именно такой вывод был сделан экспертами Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA).

Безусловно, в клинической практике перед назначением статинов необходимо тщательно оценивать риск развития СС-заболеваний и сахарного диабета в каждом конкретном случае и при необходимости мониторировать показатели углеводного обмена.

В ходе телеконференции ее участники получили возможность задать докладчикам вопросы, касающиеся применения статинов в повседневной клинической практике, и результатом выступлений и дискуссии стали следующие выводы.

- Статины – важный компонент первичной и вторичной СС-профилактики и лечения пациентов с острыми и хроническими формами ИБС.
- Главным критерием для решения вопросов о необходимости назначения статинов, выборе препарата и режима терапии является степень СС-риска, обусловленного наличием основного заболевания и других факторов.
- Пациенты с острыми и хроническими формами ИБС относятся к категории очень высокого риска, что требует проведения ранней и длительной интенсивной гиполипидемической терапии с использованием препаратов, обладающих наибольшей эффективностью в снижении уровня ХС ЛПНП, доказанным влиянием на жесткие конечные точки и темпы прогрессирования атеросклероза.
- Наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом из препаратов этого класса, а также наиболее обширной и передовой доказательной базой сегодня обладают аторвастатин и розувастатин.

Подготовила Наталья Очеретяная

3