

# II Всеукраїнський форум для лікарів: статини в первичній і вторичній профілактиці інсультів

3 декабря состоялся II Всеукраїнський форум для лікарів, посвящений ролі терапії статинами в первичній і вторичній профілактиці інсультів у пацієнтів високого і дуже високого ризику. Очередной телемост внозь соединил несколько городов – Киев, Винницу, Днепропетровск, Донецк, Львов, Одесу, Ивано-Франковск, Харьков, Чернигов, Николаев, Житомир – для обсуждения одной из наиболее актуальных проблем в области сердечно-сосудистой (СС) профилактики. Образовательный проект, инициированный фармацевтической компанией «Зентива», подразделением Группы Санофи, вызвал большой интерес практических врачей, которые получили возможность не только дистанционно слушать лекции специалистов, поддержавших это начинание, но и получить ответы на вопросы, возникающие в повседневной практике.

Доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Татьяна Макаровна Черненко представила доклад «Борьба с атеросклерозом в фокусе снижения риска инсульта у пациентов высокого кардиоваскулярного риска».



– Инсульт – заболевание, характеризующееся высоким риском смерти, инвалидизации и стойкой утраты трудоспособности, при этом ежегодно в мире регистрируется приблизительно 16 млн случаев развития инсультов и 5,7 млн случаев смерти от них. Каждый третий

выживший пациент требует впоследствии посторонней помощи, а повторный инсульт развивается у каждого шестого (J. Bogousslavsky). С каждым годом распространенность инсультов в популяции растет, что объясняется как постарением населения, так и недостаточной эффективностью или отсутствием мер профилактики. Согласно данным статистики в Украине ежегодно регистрируется 110-115 тыс. инсультов и за последние 10 лет смертность от них возросла в 1,6 раза. О серьезности ситуации свидетельствуют и другие цифры: 46% больных с инсультом умирают на протяжении первого месяца после развития заболевания, из выживших трудоспособность сохраняют только 10%.

Наиболее часто в клинической практике встречаются ишемические инсульты (ИИ) – атеротромботический, кардиоэмболический и лакунарный инфаркт, их доля в общей структуре инсультов составляет 85%. Реже – в 15% случаев – врачи сталкиваются с геморрагическими инсультами.

Современное понимание патогенеза ИИ позволяет рассматривать его как одно из проявлений системного атеросклеротического процесса, длительное течение и прогрессирование которого приводят к формированию преагрегантно-протромботического состояния эндотелия и последующему тромбозу сосудов головного мозга. Данная концепция определяет сегодня основные подходы в первичной и вторичной профилактике этого заболевания – наиболее важного направления в борьбе за снижение заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Большое значение в первичной профилактике инсультов имеет своевременное выявление и коррекция модифицируемых факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий, гиперлипидемия и дислипидемия, повышенная масса тела, сахарный диабет (СД), каротидный стеноз, курение и злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни. Усилия по борьбе с вышеперечисленными факторами риска сводятся к борьбе с атеросклерозом сосудов, и максимальный результат можно получить при одновременном воздействии на несколько патогенетических звеньев этого процесса.

Особого внимания заслуживает такое направление, как коррекция дислипидемий – одного из важнейших звеньев в развитии и прогрессировании атеросклероза. Общая стратегия профилактики инсультов включает:

- стратификацию риска;
- модификацию образа жизни;

– эффективный контроль артериального давления (АД), а также снижение общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) до целевых значений.

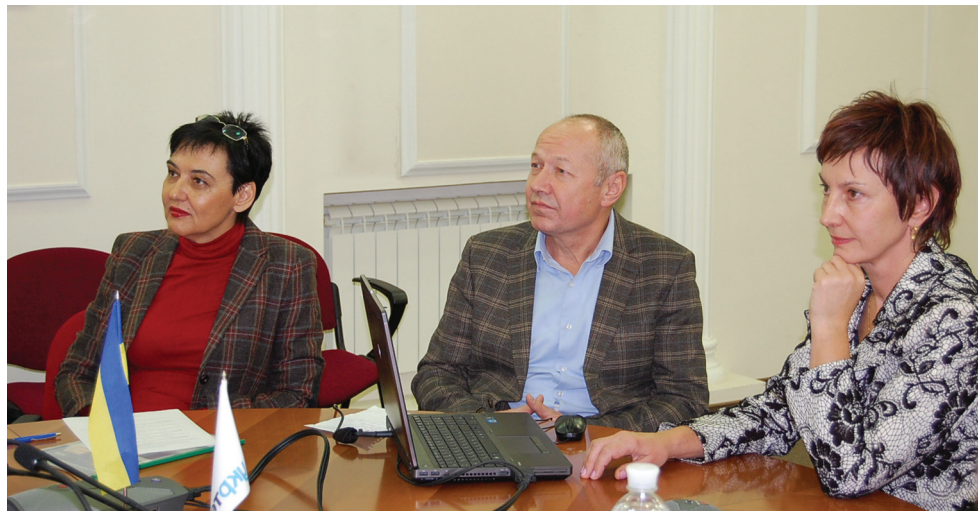
Коррекция дислипидемий является неотъемлемым аспектом общей стратегии профилактики инсультов.

Стратификация СС-риска – важный момент в осуществлении профилактики инсульта с точки зрения современного понимания его патогенеза. Согласно последним европейским рекомендациям по лечению дислипидемий высокий СС-риск констатируется при наличии СС-заболевания, СД 2 типа, СД 1 типа с микроальбуминурией, при очень высоких проявлениях только одного фактора риска (ОХС >8 ммоль/л; ХС ЛПНП >6 ммоль/л; АД >180/110 мм рт. ст.), а также при наличии хронического заболевания почек. Таким образом, повышенные уровни ОХС и ХС ЛПНП служат сегодня критериями высокого СС-риска. Следует отметить, что большинство транзиторных ишемических атак (ТИА) – частых предвестников заверченного инсульта – не диагностируются. Между тем, годичная частота развития инсультов и смерти после ТИА, как показали последние клинические исследования (D. Olson et al., 2012), достоверно не отличается от частоты рецидива инсульта и смерти после первичного ишемического инсульта.

Следующий пункт – модификация образа жизни – играет большую роль в снижении СС-риска, однако у пациентов с очень высоким риском после 50 лет эти меры не дают ощутимых результатов, что обуславливает необходимость интенсивного воздействия на наиболее значимые факторы риска – АГ и гиперлипидемию, дислипидемию. Главной терапевтической мишенью при назначении гиполипидемической терапии является ХС ЛПНП; целевые значения этого показателя определяются в зависимости от степени риска больных. При наличии высокого СС-риска оптимальный уровень ХС ЛПНП составляет <2,5 ммоль/л, при очень высоком риске следует стремиться к значениям <1,8 ммоль/л (при невозможности достижения таких цифр необходимо добиться снижения значения ХС ЛПНП >50% от исходного).

В настоящее время в международных рекомендациях в качестве одной из главных мер первичной профилактики инсульта рекомендовано достижение целевых цифр ХС ЛПНП путем назначения препаратов первого ряда в лечении дислипидемий – статинов – пациентам с высоким и очень высоким риском. При этом для значительного снижения ХС ЛПНП рекомендуется использовать статины, обладающие наиболее выраженным гиполипидемическим действием (аторвастатин, розувастатин). Современные рекомендации созданы на основе результатов клинических контролируемых исследований и метаанализов, которые не оставляют сомнений в эффективности статинов в профилактике инсультов. Метаанализ 26 рандомизированных исследований, включивших более 170 тыс. испытуемых, показал, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на фоне терапии статинами приводит к снижению частоты ИИ на 17% (C. Vaigent, 2010). В другом метаанализе продемонстрировано снижение риска ИИ на 21% при снижении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (P. Amarengo, 2009).

В последних европейских рекомендациях по СС-профилактике в клинической практике (2012) в разделе, посвященном профилактике



инсульта, указывается на тот факт, что в крупных клинических исследованиях доказана способность статинов снижать частоту острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов высокого риска за счет снижения частоты ИИ. В этих же рекомендациях отмечается, что статины должны быть назначены всем пациентам с цереброваскулярными событиями в анамнезе.

Что касается украинских руководств, то рекомендации по ведению больных с высоким риском развития острых нарушений мозгового кровообращения отражены в протоколе, утвержденном приказом МЗ Украины № 602 от 03.08.2012 г. В данном протоколе в качестве первичной профилактики инсульта рекомендован контроль сосудистых факторов риска, в частности регулярный контроль уровня ХС крови и его коррекция путем изменения образа жизни и назначения статинов.

В унифицированном клиническом протоколе первичной, экстренной, вторичной (специализированной) медицинской помощи пациентам с АГ (приказ МЗ Украины № 384 от 24.05.2012) указывается на то, что всем пациентам с АГ высокого и очень высокого риска необходимо обязательно назначать статины в стандартных дозах с целью коррекции дислипидемии.

Таким образом, статины с каждым годом все более укрепляются в статусе жизненно важных препаратов у больных высокого и очень высокого СС-риска, а результаты новых исследований не только подтверждают их важную роль в лечении таких пациентов, но и открывают ранее не известные свойства этих препаратов. Кроме антилипидного действия, статины обладают рядом других важных эффектов: улучшают структуру и уменьшают жесткость сосудистой стенки, уменьшают толщину комплекса интима-медиа, улучшают функцию эндотелия, уменьшают выраженность окислительного стресса и сосудистого воспаления, повышают стабильность атеросклеротической бляшки, оказывают анти-тромбоцитарное действие.

В настоящее время аторвастатин является наиболее изученным среди препаратов этого класса, лидируя по количеству исследований и суммарному числу испытуемых, принимавших в них участие. Аторвастатин обладает мощной доказательной базой в отношении эффективности в профилактике фатальных и нефатальных инсультов, представленной такими авторитетными клиническими рандомизированными исследованиями, как ASCOT-LLA, MIRACL, SPARCL.

В Украине уже накоплен достаточный опыт применения статинов, и результаты их применения в реальной клинической практике подтверждают данные, полученные в крупных исследованиях. Так, результаты нашего трехлетнего наблюдения 369 пациентов, перенесших инсульт и получавших наряду с антигипертензивной терапией аторвастатин, в том числе – Торвакард, свидетельствуют о снижении частоты повторных инсультов в группе аторвастатина на 24,6%, тогда как в группе больных, получавших только антигипертензивные препараты, этот показатель составил 9,3%. Интересными являются и данные, полученные в подгруппе пациентов с высоким

уровнем С-реактивного белка (СРБ): у испытуемых, принимавших дополнительно аторвастатин, частота повторных инсультов не превышала 14,3%, в то время как в группе только антигипертензивной терапии повторные события отмечены в 38,7% случаев.

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России Надир Мигдатович Ахмеджанов посвятил выступление роли статинов в профилактике и лечении ИИ.



– Тот факт, что коррекция главных факторов риска является наиболее эффективным методом профилактики СС-заболеваний в целом и инсульта в частности, подтверждает опыт развитых стран, в которых удалось добиться снижения уровня СС-смертности. Показано, что снижение СС-смертности в этих странах происходит в основном за счет эффективного контроля АГ, гиперхолестеринемии, изменения образа жизни на популяционном уровне, но не за счет использования высоких дорогостоящих технологий.

Терапия статинами является убедительным примером – в исследованиях с применением этих препаратов продемонстрировано не только снижение риска серьезных кардиоваскулярных событий, но и общей и СС-смерти. Результаты этих научных изысканий существенно повлияли на тактику ведения пациентов с СС-заболеваниями и больных высокого риска.

Так, после проведения исследования ASCOT-LLA пришло понимание важности включения статинов в схему лечения пациентов с АГ и их роли в первичной профилактике инсульта. В частности, комбинированное применение аторвастатина в небольшой дозе (10 мг/сут) с антигипертензивной терапией привело к снижению риска фатальных и нефатальных инсультов на 27%. Сравнение результатов лечения в группах современной антигипертензивной терапии с добавлением аторвастатина и стандартного лечения с добавлением плацебо показало снижение риска фатального и нефатального инсультов на 44% в первой группе, что еще раз подтверждает значимость одновременной коррекции наиболее значимых факторов СС-риска с помощью качественных современных препаратов. Сегодня в нашем распоряжении находятся не только результаты клинических исследований длительностью до пяти лет, но и данные долгосрочных наблюдений за больными, принимавшими статины. Анализ результатов длительной (11 лет) терапии статинами у пациентов, участвовавших в исследовании ASCOT-LLA, показал снижение риска общей смертности на 14%, которое произошло, в основном, за счет снижения риска инфекционных и бронхолегочных заболеваний. Эти данные еще раз свидетельствуют о том, что снижение частоты жестких конечных точек при систематическом лечении статинами обусловлено не только

нормализацией липидного спектра, но и другими, не менее важными эффектами.

В другом исследовании, подтвердившем эффективность статинов в первичной профилактике инсультов (аторвастатин 10 мг), — CARDS — у пациентов с СД 2 типа риск развития инсульта снизился почти на 50%.

В истории эволюции понимания роли статинов в первичной профилактике инсультов особое место занимает исследование JUPITER с участием практически здоровых лиц с повышенным уровнем СРБ и ХС ЛПНП <3,37 ммоль/л. В этом исследовании достижение целевых значений ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и СРБ <2 мг/л на фоне приема розувастатина приводило к лучшей выживаемости без СС-событий (инфаркт миокарда/инсульт/необходимость реваскуляризации/развитие нестабильной стенокардии/СС-смерти) по сравнению с теми участниками, у которых эти уровни не были достигнуты или произошло только снижение ХС ЛПНП. При этом наибольшее снижение СС-риска отмечено у больных с концентрациями ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и СРБ <1 мг/л. Результаты исследования JUPITER служат дополнительным весомым аргументом в пользу липидных эффектов статинов, в частности их способности влиять на воспалительный компонент, являющийся одним из важных патогенетических звеньев атерогенеза.

Ряд клинических исследований был посвящен оптимальной тактике использования статинов у пациентов высокого и очень высокого риска, и на основании их результатов был сделан вывод о преимуществах интенсивной гиполипидемической терапии у таких больных с использованием высоких доз статинов.

В частности, в исследовании MIRACL с участием пациентов с острым коронарным синдромом применение аторвастатина способствовало снижению риска фатальных и нефатальных инсультов у больных высокого риска на 50%. Уровень ХС ЛПНП в этом исследовании на фоне приема аторвастатина в среднем снизился с 3,2 до 1,9 ммоль/л.

В исследовании TNT показаны преимущества применения аторвастатина в дозе 80 мг по сравнению с дозой 10 мг/сут у пациентов с установленной ИБС (относительное снижение риска развития основных СС-событий на 22% в группе интенсивной терапии).

В исследовании SPARCL, посвященном изучению эффектов статинотерапии у испытуемых, перенесших инсульт или ТИА, использование аторвастатина в дозе 80 мг/сут привело к снижению фатальных и нефатальных инсультов на 16%, ТИА — на 26%, ИИ — на 22%, коронарных событий — на 35%, и этот эффект коррелировал со снижением уровня ХС ЛПНП. Риск фатальных инсультов в исследовании снизился на 43%, и полученные результаты кардинально изменили отношение к роли статинов во вторичной профилактике инсультов, что отражено в современных рекомендациях по ведению больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения. Так, в рекомендациях Американского общества сердца и Американского общества атеросклероза (2010) подчеркивается, что интенсивная терапия статинами показана пациентам с ИИ/ТИА с признаками атеросклероза, ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л, без ИБС для снижения риска инсульта и СС-осложнений. Для получения максимальной пользы у таких больных необходимо снижать ХС ЛПНП до уровня 1,8 ммоль/л или как минимум на 50%.

Вышеперечисленные исследования стали основанием для формирования основных принципов терапии статинами у пациентов высокого и очень высокого СС-риска: максимально рано, максимально интенсивно и максимально длительно с целью замедления прогрессирования атеросклеротического процесса.

Аспекты влияния статинов на процесс атеросклероза следует рассматривать с двух позиций: способность статинов влиять на темпы прогрессирования атеросклеротической бляшки (АБ) и способность ее стабилизировать. В исследованиях REVERSAL с участием испытуемых с ИБС и коронарным атеросклерозом (аторвастатин) и ASTEROID (розувастатин) было показано, что терапия статинами в высоких дозах обеспечивает существенное снижение ХС ЛПНП (на 50% и более) и достижение целевых значений этого показателя у большинства больных, а также стабилизацию АБ и замедление прогрессирования коронарного атеросклероза.

Уменьшения размеров АБ при использовании максимальных доз аторвастатина (80 мг/сут) и розувастатина (40 мг/сут) удалось достичь в ходе исследования SATURN, в котором на фоне выраженного снижения ХС ЛПНП наблюдалось практически одинаковое процентное уменьшение объема АБ в обеих группах терапии.

В исследовании METEOR оценивали влияние двухлетнего лечения розувастатином в дозе 40 мг/сут на субклиническое течение атеросклероза сонных артерий (стадия формирования АБ), при этом наряду с почти 50% снижением ХС ЛПНП наблюдали уменьшение толщины комплекса интима-медиа во всех сегментах сонных артерий и в сегменте общей сонной артерии, что указывало на регресс атеромы.

Таким образом, выраженное снижение ХС ЛПНП (≥50%) позволяет рассчитывать на регресс атеросклероза и стабилизацию АБ, что чрезвычайно важно для пациентов с высоким риском развития инсульта. В свою очередь, такого снижения ХС ЛПНП можно добиться путем применения наиболее активных современных статинов — аторвастатина и розувастатина — именно для этих препаратов накоплена убедительная доказательная база в отношении возможности достижения необходимого снижения этого показателя и влияния на темпы прогрессирования атеросклероза.

В целом доказательная база статинов в области СС-профилактики у исследуемых высокого и очень высокого риска является наиболее обширной по сравнению с другими группами лекарственных средств, и врачи должны использовать все имеющиеся аргументы для убеждения таких больных в необходимости лечения статинами. Доверие пациента к врачу при этом — особенно важный момент, поскольку прием статинов не влияет на субъективные ощущения. Однако расчет индивидуального риска смерти, разъяснение роли гиполипидемической терапии в продлении жизни, наглядная демонстрация изменений лабораторных показателей в ходе лечения статинами часто оказываются эффективными в повышении приверженности больных к статинотерапии. Не менее важным является и помощь врача в подборе препарата с учетом финансовых возможностей пациента.

Согласно данным российского исследования, проведенного в 2006 г. в 30-ти городах с участием 1542 больных, прекративших прием статинов, одной из наиболее частых причин отказа от лечения стала высокая стоимость препаратов. Однако сегодня вопрос удешевления терапии статинами решить гораздо проще — в России зарегистрировано большое количество генериков, и, самое главное, что среди них можно выбрать качественные европейские препараты, без опасения по поводу несоответствия и отсутствия влияния на состояние. Например, среди всех генериков аторвастатина ведущие позиции в структуре продаж занимает Товакард («Зентива», компания Группы Санофи); Розукард (розувастатин), который появился несколько позже на российском рынке, тоже стремительно завоевывает доверие врачей и пациентов.

Таким образом, как в России, так и в Украине сегодня нет причин для отказа от длительного лечения статинами лиц высокого и очень высокого СС-риска, и назначение этих препаратов следует в кратчайшие сроки сделать частью рутинной практики при ведении таких больных.

В ходе телеконференции были представлены два клинических случая, которые продемонстрировали эффективность терапии статинами у пациентов различных категорий.



**Заведующая кафедрой госпитальной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева высказала свое мнение.**

— Наш опыт показывает, что, применяя качественные генерические статины, можно рассчитывать на результаты, сопоставимые с таковыми при использовании оригинальных препаратов. Об этом свидетельствует и недавний пример, когда пациентке очень высокого риска, с СД 2 типа, гипертонической болезнью, поражением органов мишеней и

дополнительными факторами риска (повышенный индекс массы тела, выраженная дислипидемия) был назначен Товакард в дозе 20 мг/сут в сочетании с сахароснижающей и антигипертензивной терапией. В соответствии с исходными цифрами ХС ЛПНП, требовалось снижение этого показателя на 35–45%, в связи с чем и был выбран один из наиболее эффективных статинов — аторвастатин. Применение Товакарда на протяжении трех месяцев позволило достичь необходимого снижения уровня ХС ЛПНП, триглицеридов и повышения уровня ХС липопротеинов высокой плотности. Комплексное лечение больной, включая изменение образа жизни, способствовало снижению СС-риска в целом и увеличению шансов на достаточно длительный период без СС-событий.

Клинический случай, демонстрирующий необходимость тщательного поиска факторов риска у «легких» на первый взгляд пациентов с АГ, прокомментировала **научный сотрудник отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Лариса Анатольевна Мищенко.**



В повседневной клинической практике встретить больного с АГ без дополнительных факторов СС-риска почти невозможно — вопрос в том, насколько ответственно врач подойдет к обследованию и стратификации риска больного. Представленный клинический случай подтверждает актуальность определения риска у пациента с АГ. Практически «идеальный», на первый взгляд, испытуемый с гипертонической болезнью (I стадия, I степень), без сопутствующих СС-заболеваний, поражения органов-мишеней и вредных привычек, был отнесен к категории высокого риска на основании наличия у него 3-х классических факторов риска — мужской пол, возраст старше

55 лет и гиперхолестеринемия. В соответствии с унифицированным клиническим протоколом первичной, экстренной, вторичной (специализированной) медицинской помощи пациентам с АГ (приказ МЗ Украины № 384 от 24.05.2012), целью лечения больных с АГ является достижение максимального снижения суммарного СС-риска за счет эффективного контроля АД и модификации факторов риска. Для пациентов высокого риска обязательным является лечение дислипидемии — статины в стандартных дозах. Учитывая выраженность гиперхолестеринемии у больного, препаратом выбора стал розувастатин (Розукард) в дозе 10 мг/сут. Таким образом, вдумчивый подход к каждому больному, тщательный поиск факторов риска помогут правильно оценить индивидуальный риск и назначить необходимое лечение.

В ходе выступлений участниками форума были сделаны следующие выводы:

- статины обладают наиболее убедительной доказательной базой в области первичной и вторичной профилактики ИИ, что отражено в современных международных рекомендациях;
- статины должны быть назначены всем пациентам высокого и очень высокого риска с целью предупреждения развития серьезных СС-осложнений;
- наличие ишемического инсульта или ТИА в анамнезе является прямым показанием к назначению статинов; улучшение диагностики «немых» инсультов будет способствовать своевременному назначению жизненно важной терапии статинами таким больным;
- назначение статинов в сочетании с антигипертензивной терапией пациентам с АГ высокого и очень высокого риска — важнейший аспект профилактики инсультов у таких больных;
- просветительская работа с больными, помощь в подборе препарата, использование качественных генерических статинов являются важными условиями повышения приверженности пациентов к лечению и более широкого внедрения этих препаратов в клиническую практику.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



## ОБИРАЙ СТАТИН ВИРОБНИЦТВА ZENTIVA

**СИМВАКАРД**  
СИМВАСТАТИН

**РОЗУКАРД**<sup>®</sup>  
РОЗУВАСТАТИН

**ТОРВАКАРД**  
АТОРВАСТАТИН

**ЗЕНТИВА**  
ЯКІСНІ  
ГЕНЕРИКИ  
ВІД САНОФІ

ТЕ, ЩО ВСЕРЕДИНІ,  
ДІЙСНО МАЄ  
ЗНАЧЕННЯ

**ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»:**  
01033, м. Київ, вул. Жилианська, 48-50А,  
тел.: 0 (44) 354 2 000,  
факс: 0 (44) 354 2 001.

**ZENTIVA**  
У СКЛАДІ САНОФІ

Розукард 10 мг, № UA/11742/01/01 від 06.09.11 р., Розукард 20 мг, № UA/11742/01/02 від 06.09.11 р., Розукард 40 мг, № UA/11742/01/03 від 06.09.11 р., Торвакард 10 мг, № UA/3849/01/01 від 30.07.2010 р., Торвакард 20 мг, № UA/3849/01/02 від 30.07.2010 р., Торвакард 40 мг, № UA/3849/01/03 від 30.07.2010 р., Симвакард 10 мг, № UA/11742/01/01 від 06.09.11 р., Симвакард 20 мг, № UA/11742/01/02 від 06.09.11 р., Симвакард 40 мг, № UA/11742/01/03 від 06.09.11 р.