

Кто виноват и что делать? или Статины как эффективный инструмент сердечно-сосудистой профилактики

Более столетия прошло с тех пор, как Николай Аничков и Семен Халатов обосновали инфильтрационную теорию атеросклероза. Несколько десятилетий понадобилось для того, чтобы определить основные направления борьбы с этим заболеванием и его осложнениями. Целенаправленная борьба, подкрепленная использованием арсенала современных лекарственных средств, уже принесла результаты в странах Западной Европы и США, где наблюдается снижение сердечно-сосудистой (СС) смертности. Украина сегодня остается в списке стран-лидеров по уровню СС-заболеваемости и смертности в Европе. Причины сложившейся ситуации и пути выхода из нее наш корреспондент обсудила в беседе с главным внештатным кардиологом МЗ Украины, руководителем отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Юрием Николаевичем Сиренко.

— Какова официальная статистика СС-заболеваемости и смертности в Украине и достаточно ли предпринимаемых за последнее десятилетие мер для изменения ситуации?

— Согласно данным Государственного комитета статистики Украины в 2011 г. сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали причиной смерти порядка 440 тыс. человек, а доля ССЗ в общей структуре причин смерти составила 64%. Снижение этого показателя никогда не происходит стремительно — необходимы годы усиленной работы в заданных направлениях на всех уровнях. Однако в Украине показатели СС-заболеваемости и смертности настолько высоки, что становится ясно: несмотря на предпринимаемые меры и наблюдающуюся тенденцию к некоторому снижению СС-смертности, достичь необходимых результатов все же не удалось. В числе причин, в первую очередь, следует назвать недостоверную статистику — эта проблема обсуждается не первый год, однако и сегодня диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) встречается неправдоподобно часто как в историях болезни пациентов, так и среди причин смерти.

Другая причина — пренебрежение достаточно простыми технологиями, которые при их широком использовании способствуют снижению СС-заболеваемости и смертности на уровне популяций. Хочу подчеркнуть, что речь идет не о высокотехнологичных, а о доступных для большинства населения методах, таких как отказ от курения, увеличение физической активности, борьба с гиперхолестеринемией и т.д. Начинать необходимо именно с этих мер, которые в итоге будут способствовать снижению потребности в применении дорогостоящих технологий. При этом многое зависит от того, насколько активную позицию занимает государство. В Украине недавно принят закон о запрете курения в общественных местах — это один из наиболее значимых шагов в борьбе за снижение СС-заболеваемости, который учтет способствовать постепенному изменению отношения к этой привычке и к собственному здоровью. Если бы государство и средства массовой информации приняли активное участие в борьбе с другими наиболее распространенными, но легко корректируемыми факторами СС-риска, то снижение уровня СС-заболеваемости и смертности можно было бы ожидать гораздо раньше, чем мы можем сегодня надеяться.

Сориентировать же пациентов в выборе методов коррекции факторов риска — это уже задача врачей, которые сегодня располагают достаточным количеством эффективных и доступных инструментов. К сожалению, эти инструменты не всегда используются, несмотря на хорошую теоретическую подготовку специалистов в области современных рекомендаций по лечению ССЗ. Это относится, например, к назначению статинов — технологии, для которой существуют неоспоримые данные доказательной медицины в отношении влияния на СС-заболеваемость и смертность пациентов высокого и очень высокого риска.

— Как можно охарактеризовать ситуацию в области назначения статинов в Украине в настоящее время?

— В 2012 г. в Украине через аптечную сеть продано около 2 млн упаковок статинов, следовательно, регулярно, в течение 12 мес эти препараты принимали около 200 тыс. больных. Между тем в нашей стране ежегодно регистрируются 50 тыс. инфарктов миокарда (ИМ) и более 100 тыс. инсультов; ИБС диагностирована у 8 млн пациентов, а у 2/3 населения на обследуемых территориях согласно данным эпидемиологических исследований отмечается гиперхолестеринемия. Кроме того, не менее 50% больных с артериальной гипертензией, общая численность которых составляет 12 млн, относятся к категории высокого и очень высокого риска. При такой статистике статины должны быть в числе наиболее продаваемых препаратов. Однако сегодня наблюдается прямо противоположная ситуация и несоответствие количества больных, принимающих статины, количеству нуждающихся в этом лечении.

Положение дел несколько изменилось к лучшему за последнее время, но остается крайне неудовлетворительным. Врачи и сегодня, к сожалению, назначают статины недостаточно часто, недостаточно длительно и в неадекватных дозах.

— Как специалисты обычно аргументируют недостаточное назначение статинов и являются ли эти аргументы убедительными?

— Аргументами служат опасения в отношении побочных эффектов терапии статинами, высокая стоимость препаратов, сомнения в целесообразности значительного снижения уровня холестерина (ХС), являющегося строительным материалом для клеточных мембран и участвующего в синтезе желчных кислот и половых гормонов. В большинстве случаев эти аргументы необоснованны. Ничем не оправданное осторожное отношение к целевым уровням ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые составляют для пациентов высокого риска <4,5 ммоль/л и <2,5 ммоль/л соответственно, а для больных очень высокого риска — <4,0 ммоль/л и <1,8 ммоль/л соответственно. ХС действительно необходим для многих процессов, происходящих в организме, однако опасения по поводу нарушения каких-либо функций при значительном уменьшении его уровня не имеют под собой никаких оснований. Снижение уровня тестостерона, наблюдающееся при коррекции значений ХС на фоне использования статинов, не приводит к развитию эректильной дисфункции. Напротив, статины, как препараты, улучшающие состояние эндотелия сосудов, благоприятно влияют на эректильную функцию. Напомним, что очень низкие уровни ХС наблюдаются у вегетарианцев и у представителей первобытных племен, а значение ХС 5 ммоль/л, являющееся сегодня референтным для здоровых лиц, — это тот уровень, который стал «нормальным» в связи с употреблением цивилизованным человеком промышленно обработанных продуктов, содержащих большое количество транс-жиров. Но является ли этот уровень действительно оптимальным и необходимым для сохранения тех функций, которые осуществляются при участии ХС? Очевидно, что и при очень низких значениях ХС эти функции не будут нарушены.

Опасения по поводу развития побочных эффектов терапии статинами также необоснованны. Во-первых, неблагоприятные реакции у определенной части больных — это неизбежное явление при лечении любым лекарственным средством. Вопрос в том, как часто они возникают. При длительном применении статинов даже в высоких дозах неблагоприятные реакции развиваются не более чем в 1,5% случаев.

На сегодня доказано, что риск развития таких побочных эффектов статинов, как миопатии или сахарный диабет, намного ниже риска развития СС-осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска при отказе от приема статинов.

Между тем при использовании ацетилсалициловой кислоты, которая сегодня широко применяется в первичной и вторичной СС-профилактике, побочные эффекты наблюдаются гораздо чаще и связанные с ними проблемы знакомы каждому врачу, назначающему этот препарат.

Что касается опасений по поводу нарушений печеночной функции на фоне терапии статинами, то в 2012 г. эксперты FDA, авторитет которых в мире очень высок, указали на отсутствие необходимости рутинного контроля уровня печеночных ферментов при приеме статинов. Таким образом, в целом для статинов характерна очень хорошая переносимость и высокая безопасность.

Если говорить о доступности статинов для украинских пациентов, то на рынке в настоящее время существует возможность выбора не только оригинальных, но и качественных генерических препаратов, цена которых вполне приемлема для большинства наших больных.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о необоснованности опасений по отношению к статинам и о том, что в большинстве случаев неназначение такой терапии ничем не оправдано, особенно когда речь идет о вторичной профилактике СС-осложнений.

Что касается первичной СС-профилактики, то на сегодня статины рекомендованы с этой целью больным высокого и очень высокого риска (с артериальной гипертензией, выраженными дислипидемиями и дополнительными



Ю.Н. Сиренко

факторами риска). При этом следует учитывать степень СС-риска на ближайшие 10 лет, рассчитанного по таблицам SCORE, наследственные факторы, данные обследований, позволяющих оценить степень атеросклеротического поражения сосудов, скорость прогрессирования процесса и многое другое. После исследования JUPITER признано целесообразным назначение статинов лицам с низким СС-риском, имеющим высокий уровень С-реактивного белка.

— Должен ли врач ориентироваться на уровень ХС и ХС ЛПНП у пациентов с СС-осложнениями в анамнезе при решении вопроса о назначении статинов?

— Согласно современным международным и украинским рекомендациям статины должны быть назначены пациентам с заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом, независимо от уровня ХС и ХС ЛПНП. Больные, перенесшие ИМ или инсульт, относятся именно к этой категории, и добиться у них улучшения прогноза только путем изменения образа жизни и соблюдения диеты невозможно — необходима интенсивная медикаментозная терапия.

Вторичная СС-профилактика — это сфера деятельности статинов, как жизнеспасующих и улучшающих прогноз препаратов. Статины способствуют снижению риска СС-смерти и смерти от всех причин — это доказано в крупных авторитетных исследованиях.

Уровень ХС и ХС ЛПНП может служить при этом только для определения дозы статина.

Однако даже больным с СС-осложнениями в анамнезе наши врачи если и назначают статины, то часто не контролируют эффективность терапии и сам факт ее проведения. Между тем периодический врачебный контроль — важнейшее условие сохранения приверженности пациентов к лечению. Больной должен получать информацию от врача, а не из Интернета или сотрудников лабораторий, где он делает анализы, и тем более не должен самостоятельно оценивать результаты обследования в процессе лечения. Кстати, еще и сегодня результаты лабораторных исследований иногда выписывают на устаревших бланках с недействительными референтными уровнями показателей, в том числе — ХС. Пациенты, уверенные в том, что их уровень ХС не превышает «норму» — 6,2 ммоль/л, прекращают лечение и не посещают врача. В таких ситуациях не корректируются дозы препаратов и схемы лечения, следовательно, ожидать результатов, которые получены в исследованиях при лечении статинами, не приходится.

— Главной целью лечения больных высокого и очень высокого риска является снижение риска СС-смерти. Можно ли рассчитывать на снижение этих показателей при использовании других препаратов, обладающих гиполипидемическим действием?

— Статины — препараты первой линии при лечении дислипидемий и ведении пациентов высокого и очень высокого риска. Другие гиполипидемические препараты — зетимиб, фибраты, никотиновая кислота — могут быть назначены в случаях недостижения целевых уровней липидов на фоне терапии статинами или при необходимости использования статина в невысокой дозе. Основная ниша фибратов — лечение гипертриглицеридемии.

Снижение СС-смерти и тем более смерти от всех причин было показано только в исследованиях со статинами, назначение остальных гиполипидемических лекарственных средств не продемонстрировало дополнительных преимуществ в этом отношении. Не были успешными и исследования, в которых изучали эффекты препаратов, повышающих уровень ХС липопротеинов высокой плотности.

Эти факты еще раз подтверждают наличие у статинов механизмов влияния на показатели смертности, не связанных с гиполипидемическим действием. В настоящее время это объясняют наличием у статинов большого количестваплейотропных эффектов, в том числе мощного противовоспалительного действия, способности стабилизировать и даже вызывать регресс атеросклеротической бляшки.

Продолжение на стр. 18.

Кто виноват и что делать? или Статины как эффективный инструмент сердечно-сосудистой профилактики

Продолжение. Начало на стр. 17.

— На что следует ориентироваться врачу при выборе статина, назначаемого с целью вторичной СС-профилактики?

— Когда речь идет о необходимости снижения риска смерти у пациентов, уже перенесших серьезные СС-события, то главным аргументом (в том числе — с юридической точки зрения!) для врача при выборе препарата является его доказательная база. В настоящее время основания к назначению с целью вторичной СС-профилактики существуют для симvastатина и аторvastатина, что и отражено в инструкциях к этим препаратам. Розувастатин и питавастатин, бесспорно, обладают наиболее выраженным гипохолестеринемическим действием, однако доказательная база этих препаратов находится в стадии накопления.

На мой взгляд, в рутинной практике первым шагом при назначении статиновой терапии пациентам с СС-осложнением в анамнезе должна быть выдача рецепта на симvastатин или аторvastатин.

Вопрос о замене этих препаратов на более сильный статин в случае недостижения целевых уровней ХС ЛПНП на фоне приема максимальных рекомендованных доз может обсуждаться, но решение врача должно быть подкреплено серьезными аргументами и учитывать многие факторы. Однако, как показывает клинический опыт, случаи недостижения целевых уровней липидов при регулярном приеме адекватных доз симvastатина и аторvastатина отмечаются нечасто.

— Можно ли говорить о преимуществах одного из этих препаратов в плане снижения риска СС-смерти?

— В исследовании IDEAL при прямом сравнении эффективности двух стратегий гипохолестеринемической терапии (высокой дозы аторvastатина и обычной дозы симvastатина) у пациентов, перенесших ИМ, существенных различий по частоте развития первичной конечной точки (основные коронарные события: нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, коронарная смерть) не наблюдалось. Уровни общей смертности были одинаковыми в обеих группах.

Таким образом, симvastатин, один из первых статинов, появившихся на фармацевтическом рынке, не уступает более современному представителю этой группы по эффективности в снижении СС-смерти у пациентов высокого и очень высокого риска.

— Симvastатин применяли в исследованиях по вторичной СС-профилактике, специально спланированных для изучения его влияния на наиболее жесткую конечную точку — общую смертность. Относится ли это утверждение к другим, более современным представителям этой группы?

— Симvastатин — единственный препарат этой группы, в доказательной базе которого имеются исследования по вторичной СС-профилактике, где в качестве первичной конечной (некомбинированной!) точки оценивали риск общей смертности.

В одном из первых клинических исследований с использованием симvastатина в лечении больных с перенесенным ИМ и/или стенокардией и умеренной гиперхолестеринемией — 4S — было показано, что этот препарат в дозе 20–40 мг способствует снижению риска СС-смерти и смерти от всех причин на 42 и 30% по сравнению с плацебо соответственно. Достоверное снижение общей смертности по сравнению с плацебо было достигнуто и в крупном проспективном когортном рандомизированном исследовании HPS с участием пациентов с исходно высоким риском смерти от ИБС (острый ИМ в анамнезе, окклюзирующее заболевание артерий, сахарный диабет). Результаты, полученные в исследованиях, специально спланированных для оценки влияния на общую смертность, вызывают наибольшее доверие.

Исследования с использованием симvastатина одними из первых продемонстрировали возможности влияния статиновой терапии на конечные точки и стали в свое время основой для разработки рекомендаций по применению статинов в первичной и вторичной СС-профилактике.

Сегодня на украинском рынке существует большой выбор генерических статинов, в том числе препаратов симvastатина. К препаратам с оптимальным соотношением «цена/качество» относится симvastатин известного европейского производителя, компании «Берлин-Хеми Менарини» — Вабадин, выпускающийся в дозировках 20 и 40 мг.

Таким образом, лечение статинами пациентов высокого риска сегодня не требует больших финансовых затрат, что и позволяет отнести этот метод к числу не только наиболее эффективных, но и доступных при снижении СС-заболеваемости и смертности.

Подготовила Наталья Очеретяная



Інструкція

для медичного застосування препарату
(скорочений варіант)

Вабадин 20 мг/Вабадин 40 мг

Реєстраційні посвідчення: № UA/7423/01/02;
№ UA/7423/01/03

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 20 мг або 40 мг симvastатину. **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А01. **Показання. Гіперхолестеринемія:** лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії як доповнення до дієтової терапії або при недостатньому ефекті дієти та інших нефармакологічних лікувальних заходів, наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла; лікування гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших видів ліпідознижувальної терапії, наприклад аферезу ліпопротеїнів низької щільності або у випадку, коли проведення цих лікувальних заходів неможливе. **Профілактика серцево-судинної патології:** як додаткова терапія для зниження серцево-судинної летальності та захворюваності на ґрунті атеросклерозу або цукрового діабету з нормальним чи підвищеним рівнем холестерину на тлі іншої кардіопротекторної терапії та корекції факторів ризику.

Деякі побічні реакції. Анемія, головний біль, парестезії, запор, біль у животі, метеоризм, диспепсія, панкреатит, гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність, міопатія, рабдоміоліз з або без гострої ниркової недостатності, міалгія, спазми м'язів, тендінопатія (іноді з розривами). **З боку лабораторних аналізів та інструментальних досліджень:** підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і — глутамілтранспептидази), підвищення рівня лужної фосфатази і креатинфосфокінази (КФК) у сироватці крові. Можливий розвиток цукрового діабету при застосуванні статинів.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Після перорального прийому симvastатин, що перебуває у неактивній лактонової формі, гідролізується у печінці з утворенням β-гідроксикислоти (активна форма), яка має виражену інгібуючу дію на ГМГ-КоА-редуктазу. Показано, що симvastатин знижує рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) як при нормальному, так і при підвищеному його вихідному рівні. Терапія симvastатином також суттєво знижує рівень аполіпопротеїну В. Крім цього, він помірно підвищує рівень ХС ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності) і знижує концентрацію тригліцеридів (ТГ). У результаті понижується співвідношення загального ХС до ХС ЛПВЩ, а також ХС ЛПНЩ до ХС ЛПВЩ. **Фармакокінетика.** Неактивна лактонова форма симvastатину гідролізується переважно у печінці в активний β-гідроксикислоту. **Абсорбція.** У людини симvastатин добре всмоктується і піддається екстенсивному екстрагуванню з крові при першому проходженні через печінку. Максимальна концентрація активних інгібіторів досягається через 1–2 години після прийому симvastатину. Одночасний прийом їжі не впливає на всмоктування препарату. При довготривалому застосуванні препарату його кумуляції не відбувається. **Системний розподіл.** Зв'язування з білками плазми симvastатину і його активних метаболітів становить 95%. Виведення. Симvastатин — це субстрат ізоензиму СYP3A4. Основними його метаболітами, що наявні у плазмі, є β-гідроксикислота і 4 додаткові метаболіти. Після перорального застосування радіоактивного симvastатину у людини 13% радіоактивності визначалась у сечі, а 60% — у калі протягом 96 годин. При внутрішньовенному введенні β-гідроксикислоти симvastатину її період напіввиведення становив у середньому 1,9 години. Приблизно 0,3% від введеної дози було виділено із сечею у формі метаболітів-інгібіторів.

Фармацевтичні характеристики. Вабадин® 10 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкріті оболонкою, персикового кольору з насиченою для поділу з одного боку. **Вабадин® 20 мг:** овальні двоопуклі таблетки, вкріті оболонкою, жовто-коричневого кольору. **Вабадин® 40 мг:** овальні двоопуклі таблетки, вкріті оболонкою, цегляно-червоного кольору.

Виробник: Атлантік Фарма — Прод'юсер Фармацевтикс С.А. Менаріні — Фон Хейден ГмбХ.

Повноважний представник. Берлін-Хеми АГ.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності спеціалістів з охорони здоров'я.

Представництво «Берлін-Хеми» в Україні: вул. Березняківська, 29, 7-й поверх, 02098, Київ, Україна.
Тел: +38 (044) 494-33-88. Факс: +38 (044) 494-33-89.
E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua

НОВОСТИ

Потребление аминокислот и артериальное давление: когортное исследование пациентов с ИБС

В предыдущих исследованиях сообщалось, что белок, содержащийся в потребляемых пищевых продуктах, может как снижать, так и повышать артериальное давление (АД). Целью настоящего исследования, проведенного американскими учеными, было определить специфическую роль отдельных аминокислот рациона в изменении АД.

Участие приняли 92 пациента с ИБС. Потребление нутриентов и факторы сердечно-сосудистого риска оценивали при включении, через 3 и 6 мес, затем каждые 6 мес на протяжении 2 лет.

Tuttle K.R. et al. Journal of Kidney Disease.
Опубликовано онлайн 28 февраля 2012 г.

Влияние диеты на сердечно-сосудистый риск у мужчин и женщин различается

Целью настоящего исследования было изучить связь между поступлением макроэлементов / пищевых волокон и риском развития ишемических сердечно-сосудистых событий (ИКСВ) у мужчин и женщин.

Авторы использовали данные 8139 мужчин и 12 535 женщин (в возрасте от 44 до 73 лет), принимающих участие в шведском популяционном реестре Malmö Diet and Cancer. Участники не имели в анамнезе ИБС и сахарного диабета. Диетические предпочтения оценивали с помощью валидированного метода сбора пищевого анамнеза, состоящего из 7-дневной регистрации приготовленных блюд и холодных напитков, 168-предметного пищевого опросника (позволяющего оценить употребление других продуктов и пищевые привычки) и часового интервью. Социодемографические данные и информацию относительно образа жизни получали с помощью опросника. Случаи ИКСВ, включавшие коронарные события (инфаркт миокарда, смерть от хронической ИБС) и ишемический инсульт, устанавливали по национальному и локальному реестрам. Связь между потреблением нутриентов и заболеваниями оценивали с помощью многомерного регрессионного анализа.

За период наблюдения 13,5 лет было зарегистрировано 1089 случаев ИКСВ у мужчин и 687 — у женщин. Диета с высоким содержанием клетчатки ассоциировалась с более низкой частотой ИКСВ у женщин и ишемического инсульта у мужчин. Проведенный post hoc анализ выявил статистически значимую связь между потреблением пищевых волокон и насыщенными жирами, причем эта связь у мужчин и женщин также различалась (p<0,001).

Потребление других макроэлементов значимой корреляции с риском ИКСВ не продемонстрировало.

Wallstrom P. et al. PLoS One 2012; 7 (2): e31637.
Опубликовано онлайн 27 февраля 2012 г.

Новые рекомендации Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической терапии и профилактике тромбоза

Американская коллегия торакальных врачей (ACCP) опубликовала 9-ю версию основанного на принципах доказательной медицины Клинико-практического руководства по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В разделе «Антитромботическая терапия и профилактика тромбоза» содержатся следующие рекомендации.

- Пациентам в возрасте старше 50 лет для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется АСК в низкой дозе (75–100 мг/сут) (2В).
- Пациентам с установленным диагнозом ИБС (больным, перенесшим острый коронарный синдром или реваскуляризацию, имеющим коронарный стеноз >50% по данным ангиографии и/или признаки коронарной ишемии по результатам стресс-теста) рекомендуется длительный прием АСК в низких дозах или клопидогреля (75 мг/сут) (1А).
- Пациентам с острым коронарным синдромом, подвергшимся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с установкой стента, на протяжении первого года рекомендуется двойная антитромботическая терапия — АСК в низких дозах в комбинации с тикагрелором 90 мг 2 р/сут, клопидогрелем 75 мг/сут или прасугрелем 10 мг/сут (1В).
- Пациентам, которым проводится плановое ЧКВ с установкой стента, рекомендуется прием АСК 75–325 мг/сут и клопидогреля минимальной продолжительностью 1 мес (цельнометаллические стенты) или 3–6 мес (стенты с лекарственным покрытием) (1А).
- Независимо от типа установленного стента двойную антитромботическую терапию следует продолжать до 12 мес (2С), после чего рекомендуется перейти на прием одного антитромботического препарата (1В).

Andvik P.O. et al.
Chest 2012; 141 (2): e6375-6368S

Подготовил Алексей Терещенко