

Роль статинов в лечении ИБС: как трансформировать знания в понимание?

16 апреля в г. Киеве состоялся III Всеукраинский форум для врачей, который стал продолжением масштабного образовательного проекта, инициированного фармацевтической компанией «Зентива», подразделением Группы Санофи, и поддержанного Украинской ассоциацией по неотложной кардиологии, а также ведущими учеными-кардиологами нашей страны. В этот день телемост объединил терапевтов, семейных врачей, кардиологов, специалистов палат интенсивной терапии из 11 городов Украины для обсуждения роли гиполипидемической терапии в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и атеросклерозом. Необычным и интересным оказался формат мероприятия, в рамках которого проблемные вопросы ведения пациентов с ИБС были рассмотрены с нескольких позиций: с точки зрения современных международных рекомендаций по ведению больных высокого и очень высокого риска, клинической фармакологии и реалий врачебной практики. На вопросы участников форума отвечали: член-корреспондент НАМН Украины, президент Украинской ассоциации по неотложной кардиологии, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко и доцент кафедры внутренних болезней № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Игорь Васильевич Прудкий.



А.Н. Пархоменко

Какова точка зрения специалистов по неотложной кардиологии на проблемы ведения пациентов с ИБС?

Профессор А.Н. Пархоменко:

— Врачи палат интенсивной терапии, сталкивающиеся в повседневной практике с последствиями неадекватной терапии ИБС, четко осознают, что одним из главных ориентиров для врачей на пути к усовершенствованию первичной и вторичной сердечно-сосудистой (СС) профилактики является предупреждение неотложных состояний у больных с атеросклерозом и ИБС. Совместное обсуждение данной проблемы с научной точки зрения и с позиций клинической практики, наличие взаимопонимания между всеми специалистами, вовлеченными в процесс лечения таких пациентов, являются сегодня важными условиями изменения ситуации, сложившейся в области СС-заболеваемости и смертности в Украине. На этом пути нас ожидает немало проблем, например отсутствие глубокого понимания врачами патогенетических механизмов развития ИБС и ее осложнений. Следствием этого становятся многочисленные диагностические ошибки и неправдоподобные данные официальной статистики. Согласно этим данным уровень смертности от ИБС в Украине в 2011 году составил 78,9 на 100 тыс. населения; доля этого показателя в структуре СС-смертности — 67%, тогда как смертности от инфаркта миокарда (ИМ) — всего 2%.

Одной из важнейших проблем реальной клинической практики является также недостаточное внимание к факторам СС-риска, которые в значительной степени влияют на исход ИБС и прогноз пациентов.

Какое значение имеет своевременное выявление факторов СС-риска и на каких из них врачу следует в первую очередь сосредоточить внимание?

И.В. Прудкий:

— Пациенты с ИБС относятся к категории очень высокого риска, и они нуждаются в активной модификации всех факторов СС-риска. Основными модифицируемыми факторами являются: гиперхолестеринемия, повышенное артериальное давление, нарушение углеводного обмена, неправильное питание, малоподвижный образ жизни и т. д. Наличие гиперхолестеринемии является важнейшим фактором развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений и независимым предиктором СС-смерти. В исследовании MRFIT показано, что уровень холестерина (ХС) крови у пациентов с ИБС прямо коррелирует с уровнем смертности. Задача врача — убедить таких больных в необходимости соблюдения диеты и длительного приема гиполипидемических препаратов, недопустимости самолечения или использования в качестве основы терапии методов народной медицины. Однако воздействовать следует одновременно и на другие факторы СС-риска, поскольку изолированная коррекция одного из них не приводит к достижению значимых клинических результатов.

Насколько широко распространена гиперхолестеринемия в украинской популяции и предпринимается ли адекватные меры для борьбы с этим фактором риска?

Профессор А.Н. Пархоменко:

— Согласно данным украинских эпидемиологических исследований около 70% взрослого населения Украины имеют гиперхолестеринемии разной степени выраженности. Если сопоставить эти данные с распространенностью ИБС и учесть, что сочетание ИБС и нарушений липидного обмена означает резкое увеличение СС-риска, то можно констатировать, что значительная часть взрослой популяции в Украине имеет высокий и очень высокий риск развития атеротромботических осложнений, приводящих к инвалидности и смерти. Между тем, как показывают опросы граждан, уровень осведомленности о том, что такое холестерин крови и какой уровень этого показателя считается нормальным, является крайне низким — более 80% опрошенных не смогли дать правильных ответов. При этом среди опрошенных было немало лиц пожилого возраста, то есть имеющих различные факторы риска и СС-заболевания, распространенные в данной возрастной категории, — артериальную гипертензию, ИБС, заболевания периферических артерий и т. д. Это свидетельствует о том, что среди таких пациентов, достаточно часто посещающих поликлинические отделения, врачи не проводят разъяснительную работу, им не предлагают проверить уровень общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), упуская, таким образом, из поля зрения важнейший фактор риска.

И.В. Прудкий:

— Парадоксальность ситуации состоит в том, что большинство практических врачей имеют достаточно хороший уровень теоретических знаний в области современных стандартов ведения пациентов высокого риска, в том числе больных с дислипидемиями. Однако мы наблюдаем огромный разрыв между этими знаниями и реальной клинической практикой. Причин тому множество, начиная от ограниченного времени, которым располагает врач первичного звена здравоохранения на каждого пациента, и заканчивая отсутствием понимания у населения связи показателей липидного спектра с СС-риском. Крайне необходимо, чтобы со стороны государства оказывалась поддержка врачам в виде постоянной работы с населением — только тогда можно рассчитывать на серьезное отношение общества в целом к профилактике и лечению атеросклероза и

связанных с ним заболеваний. Нельзя не вспомнить и о таких проблемах, как врачебная инертность и недостаточная убежденность самих специалистов в необходимости принятия активных мер для нормализации уровня липидов крови.

В чем причина врачебной инертности?

Профессор А.Н. Пархоменко:

— Несмотря на хорошую теоретическую подготовку многих врачей, у большинства из них полученные знания не трансформируются в глубокое понимание патогенеза атеросклеротического процесса и роли гиполипидемической терапии в замедлении его прогрессирования. Отсутствие этого понимания приводит к возникновению двух наиболее распространенных врачебных заблуждений. Заблуждение первое: мы имеем достаточно времени до дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ) у пациента со стабильным течением ИБС. Заблуждение второе: хирургические и инвазивные вмешательства на коронарных сосудах являются более эффективными по сравнению с медикаментозной терапией в профилактике СС-событий и смерти. Эти заблуждения основаны на устаревшей модели прогрессирования атеросклероза, согласно которой диаметр просвета сосуда уменьшается по мере роста АБ, что сопровождается постепенным нарастанием соответствующей симптоматики (в случае поражения коронарных сосудов — появлением стенокардии).

В чем заключается современная концепция прогрессирования атеросклероза и развития его осложнений?

Профессор А.Н. Пархоменко:

— Современная концепция основана на изучении свойств АБ, среди которых — способность расти не только внутрь сосуда, но и наружу (эндофитный рост), без предшествующей симптоматики. При этом внутренний просвет сосуда не уменьшается или уменьшается незначительно, и атеротромботические события в результате разрыва АБ происходят на фоне гемодинамически незначимого стеноза коронарной артерии. Обнаружение АБ небольшого размера с эндофитным ростом на коронарографии затруднено, гораздо более информативны в этом отношении магнитно-резонансная томография или внутрисосудистое УЗИ — дорогостоящие процедуры, которые доступны только в высокоспециализированных

клинических центрах. Между тем гемодинамически незначимые АБ способны к быстрому росту в определенных неблагоприятных ситуациях, например, при активации воспалительного процесса. Установлено также, что нестабильность АБ связана не столько с их размерами, сколько с морфологическими характеристиками, такими как высокое содержание липидов и воспалительных клеток, наличие тонкой фиброзной капсулы, объем некротического ядра >40%. Кроме того, наличие АБ обуславливает изменение структуры сосудистой стенки, приводя к нарушению барьерной, антитромботической и вазодилатирующей функций эндотелия. Формирование гипертромбогенного состояния ускоряется такими факторами, как гиперхолестеринемия, курение, гипергликемия, и в этих условиях образование пристеночного тромба может происходить при эрозировании АБ, без ее разрыва. Таким образом, даже при стабильном течении ИБС и наличии гемодинамически незначимых АБ нельзя делать вывод об отсутствии высокого риска атеросклеротических событий в ближайшее время, тем более, если указанные состояния наблюдаются на фоне гиперхолестеринемии. Таким пациентам требуется активная и одновременная коррекция всех имеющихся факторов риска, направленная на улучшение эндотелиальной функции, микроциркуляции, уменьшение интенсивности воспалительного процесса и, в конечном итоге, — на снижение выраженности протромботического состояния. Очевидно, что в свете современной концепции прогрессирования атеросклероза, которая к тому же подразумевает мультифокальный характер этого процесса, увеличивается роль факторов СС-риска и значимость их эффективного контроля.

Что является сегодня главным инструментом врача для замедления атеросклеротического процесса?

И.В. Прудкий:

— Главным инструментом для замедления развития и регресса атеросклероза являются статины, обладающие не только гиполипидемическим, но и противовоспалительным, антитромбоцитарными и многими другими плейотропными эффектами. В настоящее время доказана возможность снижения выраженности гиперкоагуляционного и протромботического состояний, замедления

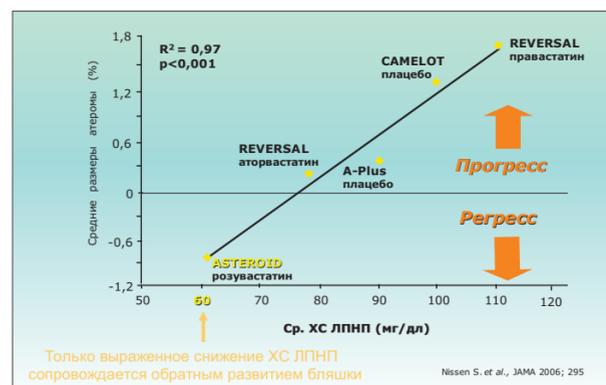


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем ХС ЛПНП и объемом АБ в исследованиях с использованием внутрисосудистого УЗИ



Рис. 2. Преимущества снижения уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л в течение одного года [1, 2]

1. ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidemia. European Heart Journal [2011] 32, 1769-1818.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomized trials. Lancet 2010; 376:1670-1681.

развития и регресса АБ при нормализации липидного спектра на фоне приема статинов. Например, в исследованиях с использованием внутрисосудистого УЗИ (REVERSAL с применением аторвастатина и ASTEROID с применением розувастатина) показана взаимосвязь между уровнями ОХС и ЛПНП и регрессом АБ (рис. 1).

Следует ли назначать статины всем пациентам с ИБС и как быть в тех случаях, когда уровень ОХС у таких больных не превышает нормальных значений?

Профессор А.Н. Пархоменко:

— Главными критериями при решении вопроса о целесообразности назначения статинов служат диагноз основного заболевания, наличие и выраженность факторов СС-риска и обусловленная ими степень риска. В современных европейских и украинских рекомендациях по лечению дислипидемий (2011) определены целевые уровни ХС ЛПНП в зависимости от степени риска. Согласно этим рекомендациям пациенты с установленным ССЗ (с проявлениями ИБС, периферическим атеросклерозом, инфарктом или инсультом в анамнезе, перенесшие инвазивные или хирургические вмешательства на коронарных сосудах), сахарным диабетом (СД) 2 типа и СД 1 типа с микроальбуминурией, очень выраженными проявлениями одного из факторов риска (ОХС >8 ммоль/л, ХС ЛПНП >6 ммоль/л, артериальное давление >180/110 мм рт. ст.), поражением органов-мишеней, хронической болезнью почек или 10-летним риском более 10% по шкале SCORE относятся к категории очень высокого риска. Целевые уровни ХС ЛПНП для них составляют <1,8 ммоль/л.

Таким образом, наличие ИБС ассоциируется с очень высоким СС-риском и диктует необходимость снижения ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. Статины показаны всем пациентам высокого и очень высокого риска, и современные руководства рекомендуют их незамедлительное назначение в таких ситуациях, поэтому ответом на вопрос о необходимости их приема при ИБС является безапелляционное «да».

Уровень ХС ЛПНП служит наиболее важной терапевтической мишенью при проведении гиполипидемической терапии у больных высокого и очень высокого риска. В исследованиях показано, что снижение концентрации ХС ЛПНП на 1 ммоль/л в течение года на фоне гиполипидемической терапии приводит к выраженным клиническим результатам и улучшению прогноза (рис. 2). Что касается пациентов с нормальным уровнем ОХС, то практический опыт свидетельствует, что около 60% больных молодого возраста с ИМ могут иметь уровень ОХС в пределах нормы, и, тем не менее, у них прогрессирование атеросклероза приводит к развитию тяжелого осложнения. Случаи, когда уровень ХС ЛПНП не превышает 2,5 или 1,8 ммоль/л, могут быть редким исключением, но не правилом. Очевидно, что на уровне первичного звена здравоохранения очень важно организовать лабораторный контроль не только ОХС, но и ХС ЛПНП с целью полной оценки исходного риска пациентов и последующего контроля эффективности терапии.

Врачи должны помнить, что статины назначают не только с целью снизить уровень ХС и ХС ЛПНП, но и с целью влияния на другие патогенетические звенья атеросклероза и его осложнений, например, на его важнейший компонент — воспаление.

Насколько важен противовоспалительный эффект статинов в замедлении прогрессирования атеросклероза и предотвращении его осложнений?

Профессор А.Н. Пархоменко:

— В формировании АБ принимают участие не только липиды, но и белки острой фазы воспаления, в том числе С-реактивный белок (СРБ). Кроме того, одним из главных механизмов дестабилизации АБ является активация местной воспалительной реакции, способствующей ослаблению фиброзной оболочки АБ и ее разрыву или эрозированию. В связи с этим противовоспалительный эффект статинов приобретает особое значение. В исследовании JUPITER

применение розувастатина в дозе 20 мг/сут у практически здоровых лиц без основных факторов риска и с нормальными значениями ХС ЛПНП, но с повышенным уровнем СРБ способствовало снижению риска ИМ, инсульта, смерти от СС-причин в среднем на 47%, реваскуляризации или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии — на 47%, инсульта — на 48% и смерти от любых причин — на 20%. При этом наиболее выраженное снижение СС-риска наблюдали в подгруппе пациентов, у которых на фоне выраженного снижения уровня ХС ЛПНП были достигнуты значения СРБ <1 мг/л. В этом исследовании прием розувастатина способствовал снижению СРБ в среднем на 37%.

Сегодня исследователи высказывают мнение, что потенциал статинов в отношении увеличения продолжительности жизни, связанный с противовоспалительным и другими плейотропными эффектами, в настоящее время не полностью раскрыт и требует дальнейшего изучения.

От чего зависит время достижения целевого уровня главной терапевтической мишени гиполипидемической терапии — ХС ЛПНП и как долго следует принимать статины после нормализации этого показателя?

И.В. Прудкий:

— Сроки достижения целевых значений ХС ЛПНП зависят от того, насколько правильно выбран статин и его доза. В клинической практике нередко встречаются пациенты, у которых трудно достичь необходимого снижения этого показателя в связи с его исходно высоким уровнем, поэтому для таких больных на сегодня рекомендуется выбирать статины с наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, например аторвастатин и розувастатин. Этим больным, в том числе пациентам с ИБС, статины назначают длительно (пожизненно). Адекватные дозы статинов — главное условие достижения необходимого снижения концентрации ХС ЛПНП и регресса атеросклероза. Безопасность длительного применения высоких доз аторвастатина (80 мг/сут) и розувастатина (40 мг/сут) доказана во многих авторитетных клинических исследованиях, и данную тактику необходимо как можно скорее внедрить в нашу клиническую практику.

Показаны ли статины в высоких дозах пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) при нормальном уровне ХС ЛПНП?

Профессор А.Н. Пархоменко:

— Статины показаны больным с ОКС независимо от исходного уровня липидов крови и, согласно современным международным рекомендациям, назначаются пациентам с ОКС еще до получения результатов лабораторных исследований, т.е. сразу после поступления в стационар. Доказано, что такая тактика способствует дополнительному снижению риска развития ближайших и отдаленных осложнений ОКС, потребности в реваскуляризации. Данный эффект достигается благодаря вазопротекторным свойствам статинов, а также их способности благоприятно влиять на состояние АБ, которые в момент развития ОКС дестабилизируются не только в инфарктзависимой артерии, но и в других сосудах. Результаты шведского регистра ОКС (2000) показали, что в реальной клинической практике комбинированный подход к лечению ОКС, заключающийся в осуществлении реваскуляризации миокарда и раннем назначении максимальных доз статинов, способствует достоверному дополнительному снижению относительного риска смерти через год у этих больных (снижение риска достигло 64%). Сегодня целевыми уровнями ХС ЛПНП для больных с ОКС являются значения <1,8 ммоль/л, и ставится вопрос о необходимости снижения этого показателя до <1,7 ммоль/л. Такой подход — следствие сформировавшегося понимания того, что выраженность плейотропных эффектов статинов прямо коррелирует со степенью снижения ХС ЛПНП.

Необходимо ли назначение статинов пациентам с СД 2 типа, хронической болезнью почек или некоронарной сосудистой патологией?

Профессор А.Н. Пархоменко:

— СД 2 типа и хроническая болезнь почек признаны сегодня риск-эквивалентами ИБС и означают наличие очень высокого СС-риска, что уже предполагает назначение статинов. СД часто сопровождается нарушениями липидного обмена, кроме того, это заболевание нередко диагностируют на стадиях, когда произошли необратимые изменения во многих органах и системах. Сомнительно, что в реальной клинической практике можно встретить пациентов с СД, которым не показано назначение статинов.

Любая некоронарная сосудистая патология, например заболевания периферических артерий, также значительно увеличивает СС-риск, снизить который удастся, только приостановив прогрессирование атеросклероза, а это возможно лишь при условии назначения комплексной терапии, обязательно включающей статины. Миссия статинов при этом — воздействовать на имеющиеся факторы риска на начальных этапах СС-континуума для предотвращения серьезных осложнений и смерти. Учитывая системный характер атеросклеротического процесса, недопустимо обособленно рассматривать проблемы, связанные с поражением артерий любой локализации — церебральных, периферических или коронарных. Наличие клинических проявлений атеросклеротического поражения одного сосудистого бассейна означает необходимость тщательного диагностического поиска с целью выявления изменений состояния сосудов другой локализации и своевременного назначения терапии. Применение статинов помогает предотвратить СС-осложнения при широком спектре состояний, включая хроническую болезнь почек, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, метаболический синдром и многие другие. В метаанализе 21 исследования с использованием статинов показано, что назначение этих препаратов способствует снижению частоты ИМ, хирургических вмешательств на коронарных сосудах, ишемических инсультов, СС-смерти.

Можно ли назначать статины пожилым пациентам?

И.В. Прудкий:

— Предубеждение наших врачей в отношении назначения статинов пожилым пациентам является необоснованным. Клинические исследования и опыт западных стран свидетельствуют о безопасности гиполипидемической терапии у таких больных. У пожилых пациентов с ИБС, как правило, атеросклероз более выражен, и имеется не одно сопутствующее заболевание, увеличивающее СС-риск. Оставлять их без терапии статинами, способствующей замедлению этого процесса, предупреждению тяжелых СС-осложнений и продлению жизни, по меньшей мере, непрофессионально.

Что в большей степени сдерживает широкое внедрение статинов в клиническую практику в Украине — недоступность лечения, опасения врачей и пациентов по поводу побочных эффектов статинов или другие факторы?

Профессор А.Н. Пархоменко:

— Думаю, что о недоступности статинов сегодня нельзя говорить всерьез, учитывая наличие большого количества генерических препаратов на украинском рынке. Врачи, которые предпочитают назначать препараты, производимые солидными компаниями с хорошей репутацией на европейском рынке, также имеют богатый выбор. Например, наиболее изученные статины — аторвастатин и розувастатин, обладающие мощной доказательной базой, — представлены на нашем рынке несколькими европейскими производителями*.

Опасения по поводу побочных эффектов — действительно мощный сдерживающий фактор, что вызывает удивление, учитывая хорошую теоретическую подготовку наших специалистов. На все эти опасения можно дать один исчерпывающий ответ: риск СС-осложнений при отказе от назначения статинов пациентов высокого и очень высокого риска намного превышает риск развития побочных эффектов в ходе лечения. Это относится и к риску развития сахарного диабета

и миопатий. В отношении опухолевых заболеваний вопрос на сегодня неактуален: доказано, что увеличение их частоты связано с возрастом — в развитых странах статины широко применяются у пациентов пожилого и старческого возраста, априори имеющих более высокий риск развития онкологической патологии. Также неактуален и вопрос о неблагоприятном влиянии статинов на функцию печени — в 2010 году эксперты FDA рекомендовали отказаться от рутинного контроля уровня печеночных ферментов при приеме статинов у пациентов при отсутствии клинических показаний. Что касается геморрагических инсультов, то вероятность их развития всегда высока у пациентов, уже имеющих в анамнезе данное осложнение, и перечень возможных причин повторного события, безусловно, не ограничивается терапией статинами.

Как убедить пациентов с ИБС принимать статины длительно и в высоких дозах?

И.В. Прудкий:

— Прежде всего врач должен быть сам убежден в необходимости такой терапии, то есть в высокой эффективности статинов в улучшении прогноза пациентов с ИБС. Следует понимать, что клинических результатов, которые были показаны в исследованиях при снижении уровня ХС ЛПНП, т.е. уменьшения риска СС-смерти, ИМ, потребности в реваскуляризации и других рисков невозможно добиться в короткие сроки, особенно когда речь идет о вторичной СС-профилактике, т.е. о предупреждении осложнений далеко не на ранних стадиях СС-континуума. Проявление клинических результатов терапии статинами — многоступенчатый процесс, включающий постепенное улучшение различных параметров: эндотелиальной функции, сосудистого воспаления, состояния АБ. Для того чтобы в итоге произошло замедление атеросклеротического процесса, прогрессирующего на протяжении многих лет и даже десятилетий, требуется, естественно, не один год. Необходимо понимать это и объяснять пациентам, особенно малосимптомным, ведь большинство из них эффективность любого препарата оценивают субъективно, ожидая быстрого улучшения состояния.

Существуют ли принципиальные отличия в «портретах» пациентов с ИБС, которым следует назначить аторвастатин и розувастатин?

Профессор А.Н. Пархоменко:

— Аторвастатин и розувастатин относятся к наиболее изученным статинам, лидерам в отношении гиполипидемической эффективности и безопасности. В настоящее время мы не располагаем достаточным количеством результатов прямых сравнений этих препаратов в специально спланированных исследованиях, которые позволили бы говорить о явных преимуществах одного из них у пациентов определенных категорий. Доказательная база аторвастатина и розувастатина свидетельствует о том, что их применение в большинстве ситуаций позволяет достигать главных терапевтических целей гиполипидемической терапии — целевых значений ХС и ХС ЛПНП и решить важнейшую врачебную задачу, заключающуюся в улучшении прогноза и увеличении продолжительности жизни пациентов высокого и очень высокого риска. С полной уверенностью можно говорить о том, что розувастатин обеспечивает несколько более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП и в некоторых ситуациях (исходно очень высокие значения ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска; низкая чувствительность к терапии другими статинами) он может служить препаратом выбора или замены.

Возможно, в недалеком будущем мы сможем выработать четкие критерии выбора статина с учетом индивидуальных особенностей больных. В настоящее время нашей главной задачей является приближение к мировым стандартам лечения пациентов с ИБС путем более широкого назначения статинов — доступного, эффективного и безопасного инструмента в снижении СС-смертности.

* При редакторе. На украинском рынке в числе других генериков зарегистрированы препараты Торвакард (аторвастатин) и Розукард (розувастатин) компании «Зентива».