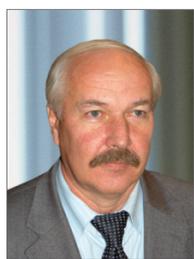


Статины и коронарный атеросклероз

По материалам XIV Национального конгресса кардиологов Украины, 18-20 сентября

На сегодняшний день в больших клинических исследованиях было показано, что положительный эффект статинов у пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском (ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек, различные проявления атеросклероза и др.) выходит за пределы гиполипидемического действия. Дополнительные положительные эффекты статинов, направленные в первую очередь на нормализацию функции эндотелия, стабилизацию атеросклеротической бляшки, антитромботический эффект, во многом определяют их ангиопротекторные и антиатерогенные свойства.

В своем докладе **руководитель отдела атеросклероза и хронической ИБС ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай** сделал акцент на профилактической терапии коронарного атеросклероза с использованием статинов.



– Атеросклероз, который является основной причиной кардиоваскулярной патологии в современном мире, сопровождал человека, по крайней мере, 4000 лет его истории. Признаки атеросклеротического поражения

сосудов были обнаружены при изучении 137 мумий людей, живших в различных регионах земного шара. Атеросклероз чаще отмечался у людей, умерших в возрасте 40 лет и старше: в 20% случаев определялись поражения аорты, в 18% – подвздошно-бедренных артерий, в 12 и 4% – подколенных/тибиальных и коронарных соответственно (R. Thomson, 2013).

Благодаря научному прогрессу и созданию эффективных лекарственных средств (статинов) в настоящее время появилась возможность существенно снизить темпы прогрессирования атеросклеротического процесса и тем самым уменьшить уровень смертности от целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС. Лечение стабильной стенокардии напряжения направлено на улучшение качества жизни (уменьшение выраженности симптомов), предотвращение коронарных событий (нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной смерти) и увеличение продолжительности жизни пациентов. Стратегия лечебных мероприятий включает немедикаментозные методы и лекарственную терапию. К первым относятся изменение образа жизни, контроль факторов риска, обучение пациента. Назначение антиагрегационных средств (АСК), статинов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II (ESC, 2013) имеет определяющее значение в снижении риска кардиоваскулярных событий и смерти.

С учетом того что гиперхолестеринемия является ключевым звеном в патогенезе и прогрессировании атеросклероза, в рекомендациях ведущих мировых кардиологических обществ по медикаментозному лечению гиперхолестеринемии и ведению пациентов со стабильной ИБС (ESC, 2011; ACCF/ANA/ACP, 2012) указывается, что в лечении таких пациентов необходимо стремиться к достижению целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – менее 1,8 ммоль/л (около 70 мг/дл) и/или его снижению на 50%, в случае невозможности достижения такового. Центральное место в этой стратегии занимают статины как наиболее эффективные и изученные препараты для снижения кардиоваскулярного риска. Ингибируя 3-гидрокси-3-метил-глутарилкоэнзим-А-редуктазу, кроме непосредственного влияния на липидный обмен, статины оказывают действие на каскад биохимических реакций, тем самым вызывая положительные

эффекты: повышение оксида азота (NO), уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов, снижение клеточной пролиферации и др. Это проявляется нормализацией липидного спектра крови, ангиопротекторным и антиатеросклеротическим действием, что приводит к снижению атеротромботических осложнений. Другие гиполипидемические лекарственные средства (фибраты, секвестранты жирных кислот, никотиновая кислота, эзетимиб) также снижают уровень ХС ЛПНП, однако в исследованиях не показали существенного влияния на клинические исходы. Таким образом, применение статинов у больных ИБС является первоочередной задачей врача.

Следует отметить, что гиполипидемические свойства статинов являются дозозависимыми, и назначая статины в минимальных дозах, нельзя ожидать значимых клинических эффектов (снижение ХС ЛПНП всего на 30%). Для снижения ХС ЛПНП на 50% должны применяться средние и высокие дозы препаратов.

Данные многочисленных рандомизированных исследований с применением статинов у пациентов с различной степенью кардиоваскулярного риска свидетельствуют о том, что при проведении длительной адекватной гиполипидемической терапии статинами на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня ХС ЛПНП можно ожидать уменьшения кардиоваскулярной смертности в среднем на 20%, риска нефатальных инфарктов миокарда – на 26%, общей смертности – на 12%.

Способность статинов влиять на уровень общей смертности (показатель, рекомендуемый сегодня для оценки эффективности и безопасности любых лекарственных средств, используемых в кардиологии) является крайне важной, поскольку приблизительно в 50% случаев причинами смерти пациентов с ИБС является некардиальная патология. Доказанная эффективность статинов в снижении общей смертности свидетельствует о том, что клиническая польза от их применения связана не только с регрессом атеросклероза под воздействием интенсивной гиполипидемической терапии, но и с другими клиническими эффектами. В исследовании ASTEROID на фоне использования розувастатина отмечалось снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 53% от исходного, повышение уровня ХС ЛПВП – на 15%, а также – достоверное уменьшение объемов атеромы по данным внутрисосудистого УЗИ, что явилось очередным подтверждением возможности не только замедления развития атеросклеротической бляшки, но и ее регресса. В данном исследовании лечение розувастатином в дозе 40 мг/сут на протяжении 24 мес хорошо переносилось, не было зарегистрировано ни одного случая значительного повышения активности аспартат- и аланинаминотрансферазы, а также клинически значимых симптомов миопатий и рабдомиолиза. В более позднем исследовании YELLOW, также была подтверждена способность статинов влиять на темпы прогрессирования атеросклероза. Было достигнуто выраженное снижение индекса содержания липидов в ядре атеросклеротической бляшки (на 33%) на фоне высокодозовой терапии розувастатином в течение 6-8 нед у 87 пациентов с множественным поражением коронарных

артерий, перенесших стентирование с неполной реваскуляризацией и сохраняющимся гемодинамически значимым стенозом (A.S. Kini, 2012).

Преобладающим нарушением обмена липидов у пациентов с СД 2 типа является гипертриглицеридемия, обусловленная повышением уровня ХС ЛПНОП (очень низкой плотности), хиломикрон, а также повышение атерогенности ХС ЛПНП (за счет малых плотных частиц) и снижение уровня ЛПВП (высокой плотности). Наиболее частая причина накопления атерогенных липидов – инсулинорезистентность, избыток инсулина стимулирует липогенез и их секрецию в печени. Такое неблагоприятное сочетание повышенного уровня основных атерогенных липидов и снижение уровня частиц, обуславливающих реверсный транспорт липидов, приводит к быстрому прогрессированию эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосудов и ускоренному развитию атеросклеротических бляшек. Следует отметить, что важным преимуществом розувастатина в сравнении с другими препаратами этой группы при лечении пациентов с СД 2 типа является его способность повышать уровень антиатерогенной фракции – ХС ЛПВП. Данный эффект розувастатина сохраняется также при повышении его дозы в отличие от аторвастатина, увеличение дозы которого способствует относительному снижению позитивного влияния препарата на уровень ХС ЛПВП (исследование VOYAGER).

Немаловажное значение имеет проблема безопасности применения статинов, особенно в условиях агрессивной терапии высокими дозами. В большом количестве рандомизированных исследований, в том числе для розувастатина как препарата, обладающего наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, была показана высокая безопасность, которая оказалась не менее, а по некоторым показателям – более высокой по сравнению с другими статинами.

В исследовании, проведенном Fernandez и соавт. с целью изучения влияния статинов (церавастатин, правастатин, аторвастатин и розувастатин) в различных дозах на риск развития миопатии, было показано, что при наиболее выраженном влиянии на уровень ХС ЛПНП (снижение до 63% на максимальной дозе 40 мг/сут) розувастатин вызывал наименьшую частоту повышения уровня креатинкиназы – фермента, характеризующего развитие миопатии.

Рассматривая проблему безопасности липидоснижающей терапии статинами, нельзя оставить без внимания вопрос о возможном повышении риска развития СД 2 типа на фоне терапии статинами. С целью изучения этой проблемы было проведено несколько метаанализов исследований с применением статинов, в которых действительно показано дозозависимое увеличение риска развития СД при приеме препаратов этого ряда. Однако эти же метаанализы показали, что общее снижение кардиоваскулярного риска вследствие применения статинов намного превосходит увеличение риска развития СД, что не оставляет сомнений в необходимости назначения этих препаратов широкому кругу кардиологических пациентов.

Влияние статинов на функцию почек было изучено в исследовании PLANET-I

(с участием 325 пациентов СД 1 и 2 типа с протеинурией). Было показано, что розувастатин не оказывал существенного воздействия на протеинурию, однако отмечалось уменьшение индекса клубочковой фильтрации. Следовательно, у людей с нарушениями функции почек розувастатин должен назначаться с осторожностью, а у принимающих препарат в дозе 30 или 40 мг во время лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек (не реже чем раз в три месяца).

При выборе любого лекарственного средства пациенты и врачи должны ориентироваться на следующие критерии: эффективность, безопасность и стоимость. Лечение хронических заболеваний длительное, непрерывное, как правило, пожизненное, с использованием комплекса различных лекарственных средств. В одном из своих докладов глава финансового комитета при сенате США М. Vausus сказал следующее: «Лекарства-генерики помогают снизить стоимость медицинской помощи и мы абсолютно не можем позволить могущественным фармацевтическим компаниям сохранять эти спасающие жизнь лекарства в недоступности». Поэтому генерические лекарственные средства позволяют реализовать программу медикаментозной терапии в полном объеме.

Таким образом, генерические препараты с доказанной эффективностью и подтвержденной в исследованиях биоэквивалентностью занимают достойное место в планировании стратегии лечения пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Генерический препарат розувастатина – Роксера, созданный на основе инновационных технологий, гарантирующих качество и химическую чистоту (без избыточного содержания примесей), продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в нашем собственном исследовании у больных ИБС после коронарного стентирования. На протяжении двух месяцев наряду со стандартной терапией пациенты получали розувастатин (Роксеру) в средней суточной дозе 12,2 мг. На фоне лечения отмечались позитивные изменения липидного спектра крови: снижение общего холестерина на 38%, триглицеридов – на 20%, ХС ЛПНП – на 45% и повышение фракции ХС ЛПВП – на 9%.

В условиях, когда около половины пациентов с ИБС и четыре из пяти пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий не достигают целевого уровня ХС ЛПНП из-за приема недостаточных доз препарата и низкой приверженности к лечению, для получения качественного результата необходимо обеспечить оптимальную липидоснижающую терапию. По данным регистра NET-SCA только 76% из более 3 тыс. пациентов с острым коронарным синдромом (средний возраст 68 лет), продолжили прием препаратов после обязательной 90-дневной интенсивной терапии статинами. Наибольшая приверженность наблюдалась при лечении розувастатином 20-40 мг/сут, что связано в первую очередь с выраженным снижением ХС ЛПНП. В настоящее время розувастатин (Роксера, KRKA) выпускается в новых дозах – 15 и 30 мг. Применение Розувастатина в дозах 15 и 30 мг приводит в среднем к 49 и 53,5% снижению ХС ЛПНП. Это снижение полностью соответствует целевому для пациентов с очень высоким риском в соответствии с новыми европейскими рекомендациями (ESH, 2011).

Таким образом, розувастатин, один из наиболее эффективных и хорошо переносимых представителей статинов, позволяет достигнуть целевых уровней ХС ЛПНП при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений и замедлить развитие атеросклероза. Широкий диапазон доз розувастатина (Роксера) дает возможность повысить приверженность пациентов к лечению.

Подготовил Владимир Савченко

