cardio 5_2013_pr.qxd 13.11.2013 15:57 Page 24

Питавастатин – новый шаг в развитии статинотерапии

Сочетание дислипидемии с артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями означает существенное увеличение риска развития осложнений и требует назначения интенсивной медикаментозной терапии, неотъемлемым компонентом которой являются статины. Возможностям статинов в снижении кардиоваскулярного риска были посвящены многие доклады, прозвучавшие в рамках XIV Национального конгресса кардиологов Украины (18-20 сентября, г. Киев).

Главный внештатный кардиолог МЗ Украины, руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко сделал акцент на доказательной базе статинов в лечении больных АГ высокого риска и возможностях, связанных с появлением на рынке нового представителя группы – питавастатина.

– Механизмы влияния статинов на течение и темпы прогрессирования атеросклероза и, соответственно, на СС-риск многочисленны. Гиполипидемическое действие, различные плейотропные эффекты (прежде всего, противовоспалительный и антипролиферативный), влияние на свойства атеросклеротической бляшки и способность вызывать ее регресс – это только часть полезных свойств, некоторые из которых сегодня находятся в стадии изучения.

Способность статинов улучшать прогноз больных высокого риска была продемонстрирована в метаанализе 16 исследований с участием более 34 тыс. пациентов (снижение риска общей смертности на 16% и частоты СС-событий на 26%; F. Taylor et al., The Cochrane Library, 2011), а также в метаанализе исследований в области первичной и вторичной профилактики СС-осложнений при АГ (F.H. Messerli, L. Pinto, 2008). На сегодня установлено, что добавление статинов к любой медикаментозной терапии, которую получают кардиологические пациенты, улучшает результаты лечения. В полной мере это относится и к лечебному подходу, предполагающему сочетание антигипертензивной и гиполипидемической терапии. Особенно впечатляют данные в отношении влияния данной тактики на частоту инсультов – наиболее тяжелого и инвалидизирующего осложнения АГ, сопряженного с высоким риском смерти. Так, в крупном клиническом рандомизированном исследовании ASCOT-LLA в области первичной СС-профилактики при АГ продемонстрировано снижение риска развития инсультов на 27% у пациентов высокого риска. Результаты аналитической работы X. Grerd (2003) подтвердили дополнительный вклад статинов в снижение риска инсультов при АГ, которое в среднем составило порядка 50% на фоне сочетанной антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Обширная доказательная база, накопленная в области применения статинов в первичной и вторичной профилактике СС-заболеваний, способствовала формированию понимания важности гиполипидемической терапии в улучшении прогноза больных высокого и очень высокого риска. Это отражено во всех международных и национальных рекомендациях по ведению пациентов с АГ, острыми и хроническим формами ишемической болезни сердца и другими заболеваниями. Отмечу, что во всех руководствах подчеркивается роль дислипидемии как индивидуального фактора СС-риска в суммарном увеличении риска.

В Унифицированном протоколе первичной, экстренной и вторичной (специализированной) медицинской помощи пациентам с АГ, утвержденном приказом МЗ Украины от 24.05.2012 г., указывается, что все больные АГ с установленными СС-заболеваниями или с сахарным диабетом (СД) 2 типа должны получать терапию статинами, направленную на снижение уровня в крови общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до <4,5 и <2,5 ммоль/л соответственно и до более низкого уровня, если это возможно. Пациенты с АГ без СС-заболеваний, но с высоким СС-риском (>20% на протяжении следующих 10 лет) также должны получать терапию статинами независимо от исходного уровня ХС или ХС ЛПНП. Учитывая, что в Украине около 61% больных АГ имеют три и более фактора риска (И.М. Горбась и соавт., 2010) и, следовательно, относятся к категории высокого СС-риска, статины должны принимать большинство пациентов с этим заболеванием.

Однако в нашей стране проблема недостаточно активного внедрения в клиническую практику статинов как одного из эффективных методов кардиоваскулярной профилактики остается нерешенной. Парадоксальность ситуации состоит в том, что статины, обладающие доказанной эффективностью в первичной и вторичной профилактике СС-осложнений, назначаются кардиологическим больным с гораздо меньшей частотой по сравнению с метаболическими препаратами, большинство из которых не имеют никакой доказательной базы в отношении влияния на течение и исходы заболеваний. Что касается безопасности лечения, то вопрос о том, какая терапия является более безопасной при длительном применении, предполагает ответы в виде данных доказательной медицины, и для статинов такие данные получены. Чтобы оценить высокую безопасность препаратов этой группы, достаточно вспомнить результаты исследования TNT, в котором увеличение дозы статина с минимальной до максимальной сопровождалось повышением частоты побочных эффектов с 0,3 до 1,5%. Далеко не для всех препаратов, широко применяемых в лечении кардиологических больных, характерна такая низкая частота неблагоприятных реакций при длительном использовании в максимальных дозах. Кроме того, не вызывает сомнений и обоснованность указания FDA на нецелесообразность проведения регулярного мониторинга функции печени при назначении статинов в обычных клинических ситуациях. Сегодня отказ от назначения статинов при высоком СС-риске означает несоблюдение международных рекомендаций и украинских протоколов лечения, а также отказ от современного, эффективного и высокобезопасного метода, помогающего сохранить здоровье и продлить жизни таким пациентам.

Наша задача в ближайшее время – сделать этот метод рутинным для клинической практики, особенно учитывая, что сегодня появляются новые возможности усовершенствования терапии статинами. Сегодня в Украине зарегистрирован питавастатин (торговое название – Ливазо, производства итальянской фармацевтической компании «Рекордати») в дозах 1, 2, 4 мг, гиполипидемическое действие которого обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП, сопоставимое с таковым при использовании аторвастатина или розувастатина (L. Masana, 2010).

Питавастатин обладает рядом особенностей, которые заключаются в его выраженном влиянии на уровень ХС липопротеинов высокой плотности – ЛПВП (повышение почти на 30% согласно данным T. Teratomo et al., 2011), стабилизации и обеспечении регресса атеросклеротических бляшек, нейтральном влиянии на метаболизм глюкозы, низком риске лекарственных взаимодействий, высоком профиле безопасности. В обзоре C. Borghi (2012) приведены сравнительные данные, в которых продемонстрирована наименьшая частота побочных реакций на фоне его применения по сравнению с аторвастатином и розувастатином. Кроме того, в исследовании CIRCLE у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, отмечена лучшая выживаемость в группе, принимавшей питавастатин, по сравнению с группами, получавшими аторвастатин и правастатин. В ближайшем будущем ожидаются результаты крупных клинических исследований, которые помогут сформировать более полное представление о возможностях лечения пациентов высокого СС-риска, связанных с применением питавастатина. Однако уже сегодня можно констатировать, что появление этого препарата является новым шагом в развитии терапии статинами, который поможет решить многие проблемные вопросы, в том числе связанные с лечением пациентов с высоким риском СД.

Экс-президент Европейского общества атеросклероза, руководитель по исследованию дислипидемии и атеросклероза Национального исследовательского института в области здравоохранения и медицины госпиталя Питье-Сальпетриер (Париж, Франция), профессор-исследователь при Университете Пьера и Марии Кюри Джон Чапмен более подробно остановился на особенностях молекулы питавастатина и его доказательной базе.

– Молекула питавастатина содержит циклопропиловую группу, что обеспечивает более эффективное ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы по сравнению с другими статинами и, соответственно, более выраженный гиполипидемический эффект. Питавастатин обладает способностью хорошо абсорбироваться, умеренной липофильностью и наивысшей в своей группе биодоступностью (>60%), что в клиническом отношении означает возможность использования меньших доз для достижения таких же эффектов, как и при применении высоких доз других статинов.

Особого внимания заслуживает способность питавастатина оказывать выраженное влияние на уровень ХС ЛПВП. Способность увеличивать уровень ХС ЛПВП является важным свойством, присущим не всем представителям группы статинов. Хотя этот показатель не отнесен сегодня к первичным целям гиполипидемической терапии, в новых европейских рекомендациях по лечению дислипидемий (ESC, 2011) впервые представлены таблицы для определения суммарного риска (SCORE), модифицированные в зависимости от уровня ХС ЛПВП. Пользуясь этими шкалами, легко заметить, что для части пациентов (20-30%) значение ХС ЛПВП 0,8 ммоль/л означает перевод в категорию более высокого риска.

В крупном международном исследовании (Emerging Risk factors Collaboration, 2009) с участием более чем 300 тыс. пациентов показано, что риск развития ишемической болезни сердца обратно коррелирует с уровнем ХС ЛПВП и значимо увеличивается начиная со значений <1,2 ммоль/л. Исследователями США установлено, что у 55% пациентов, госпитализированных в связи с СС-заболеваниями, отмечается уровень ХС ЛПВП <1 ммоль/л. Более того, у пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП риск смерти от острого коронарного синдрома в 3 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими более высокие значения этого показателя (M.R. Wolfram et al., 2008).

На сегодня доказано, что повышение уровня ХС ЛПВП оказывает атеро- и ангиопротекторный эффект и клинически реализуется в регрессе атеросклеротических бляшек (АБ). В работе S. Nicholls et al. (2007), в которой оценивали влияние статинотерапии на свойства АБ коронарных артерий, показано, что наиболее выраженный регресс атеросклеротического процесса наблюдается при достижении соотношения уровней ХС ЛПНП и ХС ЛПВП 1:1. В этом же исследовании было показано, что повышение уровня ХС ЛПВП более чем на 7,5% способствует регрессу атеромы.

Данные исследований, проведенных в США и Японии, свидетельствуют, что питавастатин в любой дозе может увеличивать уровень ХС ЛПВП даже за короткий срок (6-12 нед) как минимум на 10-15%, что значительно выше по сравнению с розувастатином, аторвастатином и другими статинами (S. Yamashita et al., 2010; Jones et al., 1998, 2003; Nakatini et al., 2004).

В исследовании OPTIMAL терапия питавастатином в дозе 4 мг/сут на протяжении 9 мес у пациентов со стабильной стенокардией приводила к снижению уровня ХС ЛПНП <40% и увеличению уровня ХС ЛПВП >10%. Благодаря использованию современных визуализирующих методик в этом исследовании удалось оценить влияние питавастатина на различные характеристики АБ. В частности, терапия питавастатином, помимо выраженного гиполипидемического действия оказывала значимое положительное влияние на количественные и качественные характеристики АБ (объем, липидный и фиброзный компоненты). На основании результатов этого исследования был сделан вывод о том, что терапия питавастатином приводит к значительному регрессу и стабилизации АБ за счет уменьшения доли липидного компонента и увеличения фиброзного.

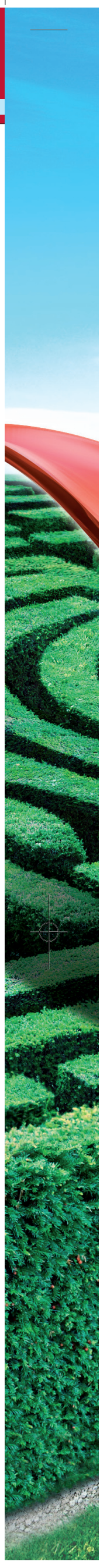
В работе K. Kishida et al. (2012) анализировали данные исследований по влиянию различных статинов (питавастатина, розувастатина, аторвастатина и правастатина) на уровни липидных фракций и регресс атеросклероза. В результате был сделан вывод о том, что питавастатин способствует большему увеличению уровня ХС ЛПВП и снижению индекса РН (соотношение уменьшения объема АБ к увеличению уровня ХС ЛПВП) по сравнению с указанными статинами, что может свидетельствовать о более существенном вкладе питавастатина в регресс АБ.

В контексте проблемы, связанной с наличием у статинов диабетогенного эффекта, крайне важными являются данные, свидетельствующие об отсутствии влияния питавастатина на метаболизм глюкозы. Результаты исследования LIVES показали, что питавастатин при применении в дозах 1-4 мг/сут не только не повышает уровень гликозилированного гемоглобина, но и способствует его снижению на 0,28% за 104 нед. Ожидаются результаты исследования J-PREDICT по влиянию питавастатина в разных дозах на метаболизм глюкозы у пациентов со сниженной толерантностью к ней.

Еще одно немаловажное преимущество питавастатина обусловлено тем, что в отличие от других статинов его метаболизм осуществляется с участием фермента CYP2C9 (а не CYP3A4), что минимизирует риск лекарственных взаимодействий. Поскольку метаболизм в печени многих препаратов, использующихся в лечении кардиологических пациентов, происходит посредством CYP3A4, то питавастатин выглядит более предпочтительным для использования у больных, получающих несколько препаратов одновременно, имеющих высокий СС-риск.

Таким образом, использование питавастатина в составе многокомпонентной терапии означает возможность более выраженного воздействия на уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПВП и на процесс прогрессирования атеросклероза на фоне нейтрального влияния на обмен глюкозы, низкого риска лекарственных взаимодействий и высокой безопасности терапии. Питавастатин – препарат, который с большей вероятностью способен обеспечить достижение целей гиполипидемической терапии и улучшение приверженности пациентов к лечению, в том числе в случаях, когда использование статинов ограничивалось наличием метаболических нарушений.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***



1. Budinski
12 (1): 28–3

Інформаці
31.01.2017.
гіперхолест
Пітавастати
циркулюч
знижує під
ефекти. Ча
АЛТ); сверб
захворюван
е Фармасе