

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Возможности и безопасность высоких доз статинов при кардиоваскулярных заболеваниях

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обусловлен целым рядом факторов, наблюдаемых в различных комбинациях и разделяемых на модифицируемые и немодифицируемые. К числу модифицируемых факторов риска относят, в частности, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов, снижение плазменных уровней холестерина липопротеинов высокой плотности.

К немодифицируемым факторам риска относят генетическую предрасположенность, возраст, пол.

Ухудшение метаболизма липидов может быть обусловлено различными механизмами, ведущими к нарушению функции плазменных липопротеинов и/или их уровней, что в свою очередь (обычно в комбинации с другими кардиоваскулярными факторами риска) инициирует развитие и прогрессирование атеросклероза.

Статины снижают синтез холестерина в печени за счет конкурентного ингибирования активности гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы. Это приводит к снижению синтеза холестерина, что в свою очередь обуславливает высвобождение рецепторов липопротеинов низкой плотности на поверхности клеток (макрофаги, эндотелий), увеличение связывания с ХС ЛПНП-рецепторами, а следовательно, уменьшение плазменных уровней ХС ЛПНП и других апо-В-содержащих липопротеинов, включая частицы, богатые триглицеридами.

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и крупных метаанализах получены убедительные доказательства о снижении различных атеросклеротических кардиоваскулярных осложнений и их рецидивов под влиянием липидомодифицирующей терапии (прежде всего, статинами), особенно в комбинации с устранением других модифицируемых факторов риска ССЗ.

Липидомодифицирующие (липидомодулирующие) и многочисленные плейотропные (противовоспалительные, антиоксидантные, уменьшение активности ренин-ангиотензиновой системы, регуляция активности автономной нервной системы, стабилизация атеросклеротической бляшки, регуляция NO-зависимой эндотелиальной функции, уменьшение ремоделирования сосудов, ингибирование развития и прогрессирования хронического и острого повреждения) эффекты статинов объясняют их успешное широкое применение в клинической практике. Сегодня статины используются в следующих случаях:

- для снижения сердечно-сосудистого риска у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС);
- с целью снижения риска инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА) у лиц с факторами риска их развития;
- в случае вторичной профилактики инсультов и ТИА;
- для снижения сердечно-сосудистого риска у лиц с артериальной гипертензией;
- для снижения сердечно-сосудистого риска у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа;
- при необходимости улучшения клинической картины у пациентов с атеросклеротическими поражениями периферических артерий;
- с целью ренопротекции при хроническом повреждении (заболевании) почек (диабетического и недиабетического генеза);
- для снижения сердечно-сосудистого риска при различных формах семейных дислипидемий.

Применение статинов при II-IV классах сердечной недостаточности по NYHA, а также у больных с IV-V стадиями хронического повреждения (заболевания) почек и у лиц, получающих диализную терапию (гемодиализ, перитонеальный диализ), считается малоприемлемым.

Анализ РКИ и метаанализов показал преимущественно интенсивного липидоснижающего лечения (при отсутствии противопоказаний!) по сравнению с умеренным. Так, С. Р. Cannon et al. в двойном слепом РКИ (4162 больных в ранние сроки ОКС; 2063 человека получали правастатин 40 мг/сут и 2099 пациентов — аторвастатин 80 мг/сут; средние сроки

наблюдения — 24 мес) отметили значимо ($p=0,005$) меньшую частоту кардиоваскулярных летальных исходов в группе лиц, получавших агрессивную гиполипидемическую (80 мг/сут аторвастатина) по сравнению с умеренной гиполипидемической терапией (правастатин 40 мг/сут).

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ SPARKL, в котором участвовали больные с нарушениями мозгового кровообращения (инсульт, транзиторные ишемические атаки), продемонстрировано существенное (на 16%, $p=0,03$) уменьшение частоты фатальных и нефатальных инсультов, а также значимое (на 35%, $p=0,003$) снижение серьезных коронарных осложнений в группе лиц, получавших аторвастатин по сравнению с таковыми, получавшими плацебо.

В крупном метаанализе (26 РКИ, более 170 тыс. пациентов с ССЗ, которым были назначены статины) получено подтверждение дозозависимого снижения ХС ЛПНП, кардиоваскулярных осложнений и летальных исходов. Снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировалось с уменьшением общей и кардиоваскулярной летальности на 10 и 20% соответственно, а также риска серьезных кардиоваскулярных осложнений на 23%, инсультов на 17%.

В 2011-2013 гг. опубликованы европейские и американские рекомендации, посвященные диагностике и ведению больных с дислипидемиями и различными кардиоваскулярными заболеваниями, базирующиеся на результатах большого количества РКИ и их метаанализах. В этих рекомендациях достойное место отведено роли статинов и тактике их применения в современной кардиологической практике. Важно представить ряд положений этих рекомендаций, посвященных статинотерапии.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза, посвященных лечебной тактике при дислипидемиях (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias), предлагается достижение целевых плазменных уровней ХС ЛПНП в зависимости от степени кардиоваскулярного риска, составляющих при очень высоком риске менее 1,8 ммоль/л и/или их снижение на 50% и более, высоком риске — менее 2,5 ммоль/л и умеренном — менее 3,0 ммоль/л.

В 2013 г. опубликованы рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, посвященные модификации холестерина крови с целью снижения атеросклеротического кардиоваскулярного риска у взрослых (2013 ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults). Авторы рекомендаций выделяют четыре основные категории больных, у которых снижение атеросклеротического кардиоваскулярного риска под влиянием статинов существенно превышает риск побочных эффектов терапии:

1. Пациенты с установленными атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями (АСКВЗ).
2. Больные с плазменными уровнями ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л.
3. Пациенты с СД 40-75 лет с плазменными уровнями ХС ЛПНП 1,8-4,88 ммоль/л без клинических проявлений АСКВЗ.

4. Больные без клинических проявлений АСКВЗ или без СД с плазменными уровнями ХС ЛПНП 1,8-4,88 ммоль/л и установленным 10-летним риском развития АСКВЗ $\geq 7,5\%$.

Клинически установленные АСКВЗ включают ОКС или анамнестические указания на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), стабильную или нестабильную стенокардию, реваскуляризацию коронарных или других артерий, инсульт, ТИА или атеросклеротическое поражение периферических артерий.

Авторы данных рекомендаций не конкретизируют целевые плазменные уровни ХС ЛПНП в отличие от вышеприведенных европейских рекомендаций (справедливость чего дискуссионна), а предлагают проведение статинотерапии различной интенсивности в зависимости от степени кардиоваскулярного риска, риска побочных эффектов лечения и его переносимости, что показано в таблице.

Учитывая высокий кардиоваскулярный риск у больных стабильной ИБС (коронарной болезнью сердца), в рекомендациях по ведению стабильной ИБС Европейской ассоциации кардиологов (2013 ESC Guidelines for the management of stable coronary artery disease) указывается на необходимость проведения интенсивной терапии статинами с целью достижения плазменных уровней ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и/или их снижения на 50% и более.

Статинам (стратегия высокой интенсивности) отводится важное место в лечебной тактике у больных острым ИМ, о чем свидетельствуют приведенные ниже европейские и американские рекомендации.

В рекомендациях ESC (2012), посвященных ведению больных острым ИМ с элевацией сегмента ST (ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevations), регламентируется, что статины следует назначать в высоких дозировках (стратегия высокой интенсивности) как можно раньше всем больным с острым ИМ с элевацией сегмента ST; целевые плазменные уровни ХС ЛПНП должны быть менее 1,8 ммоль/л; наиболее высокая доказательная база у высоких доз (80 мг/сут) аторвастатина.

Подобный подход к терапии статинами предлагается в рекомендациях 2013 г. Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации сердца по ведению больных с острым ИМ с элевацией сегмента ST (2013 ACR/ANA guidelines for the management of ST-elevation myocardial infarction). В них указывается, что статины следует назначать в высоких дозировках как можно раньше всем пациентам с острым ИМ с элевацией сегмента ST; более эффективна стратегия интенсивной терапии статинами; среди статинов только аторвастатин в высокой дозе (80 мг/сут) убедительно продемонстрировал снижение общей и кардиоваскулярной летальности.

На необходимость применения высоких дозировок статинов при коронарных интервенциях или аортокоронарном шунтировании с целью снижения постпроцедурных осложнений указывается во всех современных рекомендациях.

Применение высоких дозировок статинов характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой серьезных побочных



А.И. Дядык

эффектов. Так, при анализе ряда РКИ (18 696 больных), где использовались высокие дозировки аторвастатина (80 мг/сут), частота трехкратного повышения уровней АСТ/АЛТ и креатинкиназы составила соответственно 1,43 и 0,024%, а также не наблюдалось ни одного случая рабдомиолиза.

Лечение статинами ассоциируется с риском развития новых случаев сахарного диабета (НССД) и ухудшением гликемического контроля, в связи с чем в 2012 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) обязало внести в аннотации информацию о возможности развития НССД и ухудшении гликемического контроля при применении статинов.

В данном контексте, по нашему мнению, заслуживают внимания результаты дополнительного анализа РКИ (15 056 больных с ИБС) TNT и IDEAL, посвященные сравнительной оценке частоты НССД и частоты кардиоваскулярных осложнений при использовании низких (10 мг/сут) и высоких (80 мг/сут) доз аторвастатина, а также выявлению независимых факторов риска развития НССД, каковыми оказались уровни глюкозы более 5,55 ммоль/л, триглицеридов более 1,69 ммоль/л, индекс массы тела более 30 кг/м² и наличие АГ. При существовании 0-1 факторов риска отсутствовали различия в частоте НССД у лиц, получавших 10 мг/сут или 80 мг/сут аторвастатина. В то же время частота развития НССД оказалась на 24% выше в группе пациентов, принимавших 80 мг/сут аторвастатина по сравнению с лицами, получавшими 10 мг/сут аторвастатина. В свете этих данных важно отметить существенное снижение кардиоваскулярных осложнений у лиц, получавших 80 мг/сут аторвастатина независимо от количества факторов риска НССД. В связи с этим нельзя не согласиться с мнением М.В. Rocco, представленном в статье «Статины и риск диабета: факты, фикция и клиническая значимость» (Statins and diabetes risk: facts, fiction and clinical implications), о том, что «больных с высоким кардиоваскулярным риском не следует лишать благоприятных кардиоваскулярных эффектов статинов, несмотря на определенный риск развития НССД».

Очевидно, здесь уместно привести мнение Рабочей группы ESC/EAS, представленное в рекомендациях 2011 г., посвященных лечебной тактике при дислипидемиях. Эксперты Рабочей группы рекомендуют следующее.

- Всем больным с СД 1 типа при наличии диабетической нефропатии показано снижение ХС ЛПНП на $\geq 30\%$ статинами независимо от его базального уровня.
- Пациентам с СД 2 типа и наличием ССЗ или диабетической нефропатии, а также старше 40 лет без ССЗ, но с наличием одного или более факторов кардиоваскулярного риска, или маркерами органного поражения показаны целевые уровни плазменного ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л.
- У всех больных СД 2 типа (независимо от наличия различных факторов кардиоваскулярного риска или их отсутствия или от возраста) уровни ХС ЛПНП должны быть менее 3,5 ммоль/л.

Список литературы находится в редакции.

Таблица. Терапия статинами различной интенсивности

Высокая интенсивность	Умеренная интенсивность	Низкая интенсивность
Суточные дозы статинов с целью снижения ХС ЛПНП на $\geq 50\%$	Суточные дозы статинов с целью снижения ХС ЛПНП на 30% и менее 50%	Суточные дозы статинов с целью снижения ХС ЛПНП менее 30%
Аторвастатин 80 мг Розувастатин 20-40 мг	Аторвастатин 10-20 мг Розувастатин 5-10 мг Симвастатин 20-40 мг Правастатин 40-80 мг	Симвастатин 10 мг Правастатин 10-20 мг Ловастатин 20 мг