

Выбор статина в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: побеждает сильнейший

Доказательная база и место розувастатина

Высокие уровни инвалидности и смертности, связанные с широкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являются сегодня актуальной проблемой для всех стран, независимо от уровня экономического развития. В основе патогенеза большинства ССЗ лежит прогрессирование системного атеросклеротического процесса, поэтому современные популяционные стратегии, направленные на снижение уровней сердечно-сосудистой (СС) заболеваемости и смертности, основаны на методах медикаментозной и немедикаментозной коррекции факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза.

СС-профилактика является междисциплинарной проблемой — больные с высоким риском развития как первичных, так и повторных СС-осложнений приходят на прием не только к кардиологам, но и неврологам, эндокринологам, семейным врачам. Задача специалиста — постараться оценить СС-риск у пациента на первых этапах ведения, дать рекомендации по модификации образа жизни и при необходимости назначить медикаментозную терапию, направленную на коррекцию имеющихся факторов риска.

Одним из наиболее часто встречающихся факторов СС-риска является дислипидемия. По данным различных популяционных исследований, распространенность дислипидемии в общей популяции составляет 60% и более. Большое внимание сегодня уделяется гиперхолестеринемии — в украинской популяции ее распространенность составляет почти 70% среди лиц в возрасте 30-69 лет (В.Н. Коваленко, В.Н. Корнацкий, 2013).

Современное понимание важности влияния на гиперхолестеринемии как одно из важнейших патогенетических звеньев атеросклероза отражено во всех международных рекомендациях последних лет по ведению больных высокого и очень высокого СС-риска: с острым коронарным синдромом (ОКС), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД) 2 типа, хронической болезнью почек (ХБП).

В рекомендациях 2013 г. по лечению стабильной ИБС Европейского общества кардиологов (ESC) указывается, что статины в качестве гиполлипидемической терапии необходимо назначать всем пациентам с ИБС при условии их нормальной переносимости. Особо подчеркивается, что эти препараты должны назначаться в средних и высоких дозах. В руководстве также есть указание на то, что лечение высокими дозами статинов может быть рассмотрено перед выполнением чрескожного коронарного вмешательства у стабильных пациентов с ИБС в связи с получением доказательств эффективности данной стратегии в снижении частоты перипроцедурального инфаркта миокарда.

Статины в высоких дозах также входят в схему терапии больных ОКС как препараты, влияющие на ближайшие и отдаленные исходы этого заболевания (ESC, 2012). Наличие

СД 2 типа и/или ХБП в соответствии с европейскими рекомендациями по лечению, диагностике и профилактике дислипидемий (ESC, 2011, 2012) является показанием к назначению статинов. Согласно этим рекомендациям пациенты с установленным ССЗ, СД 2 типа, СД 1 типа с микроальбуминурией, как минимум с одним выраженным фактором риска (уровнем общего холестерина (ОХС) ≥ 8 ммоль/л и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ≥ 6 ммоль/л, с артериальным давлением свыше 180/110 мм рт. ст.), хронической патологией почек классифицируются как больные с высоким и очень высоким уровнем сердечно-сосудистого риска и требуют назначения гиполлипидемической терапии, центральное место в которой занимают статины. Этот стандарт сохранен и в украинских рекомендациях по лечению пациентов вышеперечисленных категорий, которые разрабатывались на основе европейских руководств и были адаптированы к реалиям нашей страны.

Например, ключевая роль гиполлипидемической терапии в лечении СД 2 типа подчеркивается в национальных рекомендациях по ведению больных с этим заболеванием — «Унифицированном клиническом протоколе первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа» (2012 г). В этом документе на первом месте среди обязательных действий врача, направленных на предупреждение СС-осложнений у больных СД 2 типа, находится контроль липидного профиля и назначение статинов.

В новом унифицированном клиническом протоколе первичной, экстренной и вторичной помощи при артериальной гипертензии, АГ (2012), указывается на то, что все пациенты с АГ с установленными ССЗ или СД 2 типа относятся к категории высокого СС-риска и должны получать терапию статинами, направленную на снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП до целевых и более низких значений (если это возможно) независимо от исходного уровня указанных показателей.

Главной терапевтической целью при назначении гиполлипидемического лечения является ХС ЛПНП — целевым уровнем этого показателя у больных высокого и очень высокого риска являются значения $< 1,8$ ммоль/л или его снижение на 50%, если

достигнут указанных значений не удастся (ESC, 2011).

В недавнем метаанализе (СТТ, Lancet, 2010) было показано, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль на фоне терапии статинами способствует снижению общей смертности на 10%, СС-смертности — на 20%, инсультов — почти на 4%.

В рекомендациях ESC по лечению дислипидемии подчеркивается, что достигнуть необходимого снижения ХС ЛПНП возможно при использовании статинов в максимально рекомендованных или максимально переносимых дозах.

При этом предпочтение следует отдавать препаратам с наиболее выраженным гиполлипидемическим действием. Согласно результатам метаанализа Weng et al. (2010) к таким препаратам относятся аторвастатин и розувастатин.

Таким образом, проведение гиполлипидемической терапии рассматривается сегодня как общепринятый стандарт ведения пациентов высокого и очень высокого СС-риска, а статины являются препаратами первой линии лечения.

Именно для статинов, в отличие от других гиполлипидемических препаратов, является доказанной эффективностью в снижении общей и СС-смертности и способность влиять на темпы прогрессирования атеросклеротического процесса.

Большой интерес представляют исследования, результаты которых свидетельствуют о том, что улучшение прогноза больных высокого риска на фоне применения статинов наблюдается независимо от исходного уровня липидов крови. Так, в исследовании E. Nakano et al. (2013) показано, что статины способствуют снижению частоты СС-событий у пациентов с ИБС и очень низким уровнем ХС ЛПНП.

Уже в первых исследованиях в области лечения ОКС (MIRACLE, PROVE IT-TIMI 22) было показано, что применение статинов позитивно влияет на клиническое течение заболевания и частоту осложнений после события у больных с высоким и низким уровнем липидов. Эти данные были подтверждены и в ходе дальнейших исследований, посвященных ведению пациентов с ОКС с использованием как консервативной, так и

инвазивной стратегии. Полученные результаты стали основанием для того, чтобы рекомендовать проведение интенсивной статинотерапии уже на ранних стадиях развития ОКС независимо от исходных значений ХС и ХС ЛПНП. Согласно современным международным рекомендациям больным с ОКС показана ранняя активная статинотерапия (в 1-е сутки развития ОКС) с интенсивным наращиванием дозы (или без ее титрования) для достижения максимально быстрого и выраженного гиполлипидемического эффекта (целевой уровень ХС ЛПНП — $< 1,8$ ммоль/л).

Роль статинов во вторичной СС-профилактике сегодня не оспаривается, а вопросы о применении этих препаратов в первичной профилактике СС-осложнений продолжают обсуждаться. К настоящему времени накоплены данные, которые свидетельствуют о том, что в определенных ситуациях статины могут сыграть важную роль в первичной профилактике у пациентов без СС-осложнений в анамнезе.

Примером может служить исследование ASCOT-LLA с участием больных АГ высокого риска, которое было остановлено досрочно через 3,3 года по причине статистически значимого снижения количества СС-событий в двух группах пациентов, получавших статин и антигипертензивные препараты, по сравнению с двумя группами участников, принимавших антигипертензивное лечение и плацебо.

Показательны также результаты исследования JUPITER, в котором изучали эффекты розувастатина у практически здоровых лиц без основных факторов риска и с нормальными значениями ХС ЛПНП, но с повышенным уровнем С-реактивного белка. В этом исследовании прием розувастатина в дозе 20 мг/сут обеспечил снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, смерти от СС-причин на 47%, реваскуляризации или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии на 47%, инсульта на 48% и смерти от любых причин на 20%. Субанализ исследования JUPITER продемонстрировал эффективность розувастатина в снижении риска развития тромбоэмболии легочной артерии (на 43%) и тромбоза глубоких вен (на 54%).

Розувастатин — препарат, для которого получено большое количество интересных данных у пациентов разных категорий, в том числе — с наиболее высоким СС-риском. Применение розувастатина в максимальной дозе у больных ОКС в сочетании с ранней инвазивной стратегией лечения способствовало улучшению исходов после вмешательства на протяжении 12 мес (К.Н. Yun et al., 2009). У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, назначение розувастатина в дозе 40 мг/сут в течение недели до



операції сприяло зниженню частоти післяопераційних кардіальних ускладнень і покращенню ближніх і віддалених ісходів (V.A. Mannacio, 2008). В дослідженні K. Otagiri, H. Tsutsui і соавт. показана ефективність раннього і тривалого (6 міс) застосування розувастатину в дозі 40 мг у хворих з ОКС в відношенні зниження об'єму ліпідного ядра атеросклеротическої бляшки.

В дослідженні YELLOW у пацієнтів з многосудинним ураженням коронарних артерій після стентування з неповною ревазуляризацией і зберігаючимся гемодинамічно значимим стенозом артерій терапія розувастатином в максимальній дозі 40 мг/сут приводила к зниженню індекса нагрудки атерому ліпідним ядром на 33% (оцінку здійснювали з допомогою інфрачервоної спектроскопії і внутрисудинного ультразвукового дослідження) уже через 6-8 нед лікування.

Таким образом, для розувастатина є доказаною здатність уповільнювати атеросклеротический процес і стабілізувати атеросклеротическу бляшку, що, за думкою авторів досліджень, і обумовлює покращення прогнозу пацієнтів з ОКС, для яких характерен високий ризик дестабілізації бляшек в будь-якому судинному басейні після перенесеного події.

Що стосується вираженості гіполіпідеміческого ефекту розувастатина, то і в цьому відношенні він має перевагу перед іншими препаратами цієї групи, особливо в достатньо поширених ситуаціях, коли потрібно знизити рівень ХС ЛПНП більш ніж на 50%.

Для розувастатина доведена здатність знизити рівень ХС ЛПНП до 63% при використанні в максимальній дозі 40 мг/сут (A. Olsson, McTaggart F., A. Raza, 2002). В дослідженні цих же авторів було показано достовірне переважання розувастатина перед аторвастатином (8,4%) в зниженні ХС ЛПНП.

Більше уваги на сучасному етапі приділяється питанням безпеки статинотерапії, тому наявність у розувастатина відповідної доказової бази є важливим аргументом на користь цього препарату. Найбільш обговорюваними проблемами є ризик розвитку міопатій і СД на фоні застосування статинів. Слід зауважити, що між препаратами даної класу існують відмінності в ступені ризику розвитку м'язової патології. Так, в дослідженні SEARCH відзначено збільшення ризику розвитку міопатії при використанні симвастатину у пацієнтів з поліморфізмом гена SLCO1B1, обумовлюючим зміну фармакокінетических і фармакодинаміческих властивостей статинів. В дослідженні JUPITER при використанні розувастатину в дозі 20 мг/сут не було відзначено відмінностей в частоті розвитку міопатій між групами учасників з поліморфізмом гена SLCO1B1 і без такового.

Ці дані свідчать про те, що розувастатин є більш безпечним препаратом при використанні у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку міопатій.

Що стосується ризику розвитку СД 2 типу, то в останньому метааналізі Sattar et al. (2012) було показано переважання профілактического дієвства статинів в відношенні ризику розвитку ССЗ порівняно з діабетогенним ефектом (16 проти 12%). Ці дані підтверджені і результатами метааналізу D. Preiss (2012), в який були включені дослідження з використанням високих доз статинів.

Недавній аналіз даних дослідження JUPITER з використанням розувастатину, а також результати дослідження G. Watts і соавт. (2012) показали, що діабетогенне дієвство цього препарату не проявляється у пацієнтів без факторів ризику розвитку СД 2 типу, а зниження СС-ризика не залежить від наявності або відсутності вказаних факторів.

Таким образом, розувастатин є одним з найбільш ефективних і безпечних статинів для проведення тривалої СС-профілактики у хворих високого і дуже високого ризику в різних клінічних ситуаціях.

Для українських лікарів і пацієнтів важливо наявність на українському ринку якісного європейського генерического розувастатину по доступній ціні (Розувастатин САНДОЗ®, Сандоз), виробництво якого здійснюється в Словенії на заводі «Лек Фармацевтическа компанія д.д.». Розувастатин САНДОЗ® виробляється в відповідності з європейськими стандартами високого якості, яке забезпечується повним замкнутим циклом виробництва (включаючи дієвствующе речовину), що підтверджено наявністю європейського GMP-сертифікату.

Підготувала **Наталья Очеретянська**



Розувастатин САНДОЗ®

РОЗУВАСТАТИН

ЖИТТЯ – ЦЕ ДАР, ЗБЕРЕЖИ ЙОГО

Відпускається за рецептом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику заявника за адресою/ телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк» (044) 495-28-66 www.sandoz.ua

*PP UA/12605/01/01, UA/12605/01/02, UA/12605/01/03, 4-06-PO3-PEЦ-0214

SANDOZ
a Novartis company

