

Л.А. Мищенко, д.м.н., отдел гипертонической болезни ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Статиноterapia — доказанный безопасный путь улучшения прогноза пациентов высокого риска

Украина относится к странам с высоким уровнем смертности не только в европейском, но и в мировом масштабе. Так, в 2012 г. показатель общей смертности в нашей стране составил 1102 на 100 тыс. населения, тогда как в странах Европейского Союза он был практически вдвое – 591,7 на 100 тыс. населения. В структуре причин смертности населения Украины лидируют болезни системы кровообращения, доля которых составляет 65,8%. Для изменения ситуации к лучшему требуются масштабные усилия, направленные на контроль факторов сердечно-сосудистого риска на популяционном уровне, широкое внедрение в клиническую практику эффективных методов первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Гиперхолестеринемия является одним из мощных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а ее медикаментозная коррекция оказывает влияние на прогноз заболевания. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них под влиянием статинов, применяемых как для вторичной, так и для первичной профилактики. Опубликованные в 2012 г. результаты масштабного метаанализа Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration убедительно продемонстрировали эффективность статиноterapia в предупреждении ССЗ. Этот метаанализ включил материал 27 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые охватили в целом около 170 тыс. пациентов. Было показано, что абсолютное уменьшение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1 ммоль/л ассоциируется со снижением частоты основных сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации или сердечно-сосудистой смерти) на 22%, смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) на 20% и от всех причин на 10%.

Результаты обновленного в 2013 г. Кокрановского систематического обзора указывают на эффективность статиноterapia в первичной профилактике ССЗ. Это исследование включило данные 19 РКИ (n=56 934, из них не более 10% имели в анамнезе ССЗ). Анализ продемонстрировал снижение общей смертности под влиянием статиноterapia на 14%, всех фатальных и нефатальных ССЗ на 25%, фатальных и нефатальных случаев ИБС на 27%, а также фатальных и нефатальных инсультов на 38%. После исключения из исследования данных пациентов с ССЗ в исходе представленные результаты оставались достоверными, что засвидетельствовало потенциал статинов при первичной профилактике.

В свете первичной профилактики особого внимания заслуживают результаты исследования JUPITER, данные которого были включены в приведенный Кокрановский систематический анализ. Впервые были продемонстрированы возможности статиноterapia в улучшении прогноза лиц без ССЗ с нормальными показателями липидного обмена, но с признаками активации системного воспаления – повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. Применение розувастатина у данной категории пациентов привело к снижению риска инфаркта миокарда на 54%, инсульта на 48%, сердечно-сосудистой смерти на 47% и общей смертности на 20%.

Следует отметить, что розувастатин обладает выраженным липидоснижающим эффектом в отношении уровней общего холестерина и ХС ЛПНП и оказывает позитивное действие на уровень антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности. Применение розувастатина в дозе 5-10 мг позволяет добиться снижения ХС ЛПНП на 39-45% от исходного уровня, что превышает гипополипидемическое действие других статинов в эквивалентных дозах и отражается на количестве пациентов, у которых удается достичь целевые уровни холестерина. Так, в исследовании STELLAR розувастатин был эффективнее аторвастатина, симвастатина и правастатина как в улучшении показателей липидного профиля, так и в достижении целевых цифр ХС ЛПНП, а именно: розувастатин в дозе 10 мг способствовал снижению ХС ЛПНП до <3 ммоль/л у 79%

больших, тогда как аторвастатин в той же дозе – у 52% пациентов.

Липидоснижающий потенциал различных представителей класса статинов рассматривается как одна из важных характеристик препарата с точки зрения принятой на сегодняшний день в Европе и Украине стратегии лечения дислипидемий, в основу которой положено достижение целевых уровней ХС ЛПНП. Выбор цели зависит от стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Для пациентов высокого риска (большие артериальной гипертензией – АГ – при наличии 3 и более факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и/или поражения органов-мишеней, лица с риском по SCORE в пределах 5-10%) с целью первичной профилактики целесообразным считается снижение ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л. Для больных с очень высоким риском (перенесенные инсульт, транзиторная ишемическая атака; наличие ИБС, атеросклеротических заболеваний периферических артерий, сахарного диабета 2 или 1 типа с поражением органов-мишеней, риска по SCORE более 10%) целевым является уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л или снижение его на 50% от исходного при невозможности достижения целевых цифр. Логично, что для осуществления жесткого контроля ХС ЛПНП более эффективным является использование статинов с высоким липидоснижающим потенциалом, например розувастатина.

Несколько иной подход положен в основу вышедших в конце 2013 г. американских рекомендаций АНА/АСС по коррекции повышенных уровней холестерина с целью снижения сердечно-сосудистого риска. Ключевым новшеством этих рекомендаций стал отказ от титрования дозы статинов до достижения целевых уровней ХС ЛПНП в пользу выбора адекватной интенсивности статиноterapia, которая сможет обеспечить достаточную степень снижения ХС ЛПНП и, соответственно, риска сердечно-сосудистых осложнений. Предлагается три режима терапии статинами: высоко-, умеренно- и низкоинтенсивный, при выборе которых учитывается возраст, 10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений, наличие сахарного диабета и выраженность гиперхолестеринемии. Пациентам очень высокого риска с клинически значимыми ССЗ рекомендован режим высокоинтенсивной статиноterapia с применением двух препаратов с наиболее выраженным липидоснижающим эффектом – аторвастатина 40-80 мг и розувастатина 20 (40) мг.

Однако, невзирая на убедительные доказательства позитивного влияния статинов на прогноз, использование этих препаратов в реальной клинической практике в нашей стране остается крайне неудовлетворительным. В 2013 г. в Украине было продано около 2 млн упаковок статинов, т.е. в среднем 187 тыс. ежемесячно. Тогда как, по данным статистики, в нашей стране только пациентов с диагнозом ИБС, требующих постоянной статиноterapia, насчитывается около 9 млн. Одной из ведущих причин врачебной инерции в назначении статинов, а также низкой приверженности пациентов к лечению, является необоснованная боязнь побочных эффектов препаратов данной группы.

По данным на сегодняшний день, статины демонстрируют хороший профиль безопасности и переносимости. Известные побочные эффекты статиноterapia включают развитие сахарного диабета 2 типа, редкие случаи миопатии и повышения активности

печеночных ферментов. Частота развития печеночных побочных эффектов (диагностируется при увеличении активности аланин-аминотрансферазы – АЛТ – более чем в 3 раза от верхней границы нормы), требующих снижения дозы или отмены статина, незначительна и составляет в среднем 0,5-2%. Учитывая данный факт, в американских рекомендациях 2013 г. по коррекции повышенных уровней холестерина рекомендована только оценка базового уровня АЛТ до назначения статиноterapia без дальнейшего его мониторинга на фоне терапии. Оценка функции печени проводится только в случае появления симптомов гепатотоксичности (повышенная утомляемость, слабость, снижение аппетита, темный цвет мочи или иктеричность кожи и склер).

Частота статининдуцированной миопатии, которая проявляется миалгией и мышечной слабостью и сопровождается повышением активности креатинфосфокиназы (КФК), составляет примерно 1 случай на 1000 пациентов. Риск развития миопатии возрастает при сочетанном использовании статинов с лекарственными средствами, которые метаболизируются системой ферментов цитохрома P450, таких как фибраты, эзетимиб, амiodарон, некоторые антибиотики и противогрибковые препараты. Накопленный опыт применения розувастатина свидетельствует о минимальном риске развития миопатии при его использовании, что, вероятно, обусловлено практическим отсутствием метаболизма через систему цитохрома P450 и низким уровнем лекарственных взаимодействий. Кроме того, возможно использование розувастатина как препарата с выраженным липидоснижающим эффектом в меньших дозах снижает вероятность развития побочных эффектов, так как все они носят дозозависимый характер.

Последние несколько лет самым обсуждаемым вопросом безопасности статиноterapia является развитие новых случаев сахарного диабета 2 типа. В марте 2014 г. опубликованы результаты метаанализа, который включил 14 рандомизированных исследований (n=46 262) по первичной и 15 РКИ (n=37 618) по вторичной профилактике ССЗ. Среди длинного перечня оцениваемых побочных эффектов (миалгия, миопатия, рабдомиолиз, бессонница, усталость, расстройства желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек) на фоне статинов только риск развития сахарного диабета 2 типа достоверно увеличивается на 3% в сравнении с плацебо – на 2,4%. Это означает, что прямая связь между применением статинов и развитием диабета установлена в 20% (0,6/3,0) случаев, т.е. один из пяти случаев сахарного диабета вызван непосредственно статинами.

Впервые о статининдуцированном сахарном диабете заговорили по результатам анализа исследования JUPITER, в котором наряду с установленной высокой эффективностью розувастатина в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений было выявлено увеличение риска сахарного диабета 2 типа преимущественно на фоне высоких доз розувастатина. Post hoc анализ этого исследования, проведенный в 2012 г., показал, что достоверное увеличение риска диабета отмечалось у лиц с метаболическим синдромом или предиабетом на фоне 39% снижения риска основных сердечно-сосудистых осложнений, тогда как у лиц без факторов риска диабета статиноterapia не вызвала его развития, что ассоциировалось с уменьшением частоты первичной конечной точки



Л.А. Мищенко

на 52%. Аналогичные закономерности были выявлены в исследовании D. Waters и соавт., высокие дозы аторвастатина способствовали увеличению случаев сахарного диабета на фоне существенного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с двумя и более факторами риска сахарного диабета 2 типа в исходе.

По результатам нескольких метаанализов, в которых изучали частоту развития сахарного диабета на фоне терапии статинами, повышение вероятности его развития составляет от 9 до 18%. При этом эксперты единогласно сходятся во мнении, что польза от снижения риска сердечно-сосудистых осложнений существенно превышает избыточный риск развития диабета и других побочных явлений у всех пациентов, которым показана статиноterapia, – имеющих очень высокий, высокий и даже умеренный риск; исключение составляют только пациенты низкого риска ССЗ.

Механизм диабетогенного действия статинов окончательно не установлен. Полагают, что неблагоприятный метаболический эффект статинов, присущий данному классу препаратов, реализуется посредством их вмешательства в мевалонный каскад. Инсулинорезистентность может быть следствием снижения продукции изоприноидов, которые модулируют мембранный транспорт белка-транспортера глюкозы (GLUT4) в адипоцитах, что приводит к уменьшению захвата глюкозы. В то же время статининдуцированное снижение синтеза мелких GTP-протеинов – регуляторов глюкозопосредованной секреции инсулина β-клетками – обуславливает нарушение инсулинсекреторной функции поджелудочной железы.

Данные клинических исследований влияния статинов на углеводный обмен зачастую противоречивы, хотя большинство работ, в том числе прямое сравнительное исследование симвастатина с розувастатином, свидетельствуют о нарушении чувствительности тканей к инсулину на фоне статиноterapia. Интерес представляют результаты клинической работы по изучению влияния розувастатина на показатели углеводного обмена у пациентов с мягкой и умеренной АГ. В результате лечения розувастатином 20 мг/сут не отмечено достоверных различий в показателях глюкозы, гликозилированного гемоглобина, чувствительности тканей к инсулину и уровню адипонектина в сопоставлении с контролем у пациентов с АГ. Следует отметить, что в качестве базисной антигипертензивной терапии в этом исследовании использовался блокатор рецепторов ангиотензина II телмисартан, который, как и все представители этого класса препаратов, улучшает показатели углеводного метаболизма, что в конечном итоге способствует снижению риска развития сахарного диабета (как показано в исследовании LIFE для лосартана и исследовании NAVIGATOR для валсартана). Можно предположить, что одновременное применение блокаторов РААС (сартанов и ингибиторов АПФ) со статинами позволяет в какой-то мере нивелировать индуцированное последними ухудшение углеводного обмена, что, возможно, благоприятно отразится на метаболическом здоровье этих пациентов.

Несомненным остается тот факт, что статины являются эффективными препаратами в снижении риска сердечно-сосудистых катастроф и смерти от них, способными улучшить прогноз заболевания и продлить продолжительность жизни пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Список литературы находится в редакции. 3