

Эффективность статиноотерапии: доказательная медицина и реальная клиническая практика

По материалам научно-практической конференции «Николай Дмитриевич Стражеско: ценность идей и клинических взглядов» (3-4 марта, г. Киев)

Снижение кардиоваскулярного риска сегодня является главной задачей при ведении многих кардиологических пациентов, которые начинают серьезно относиться к собственному здоровью только после клинической манифестации атеросклероза в виде стабильной стенокардии, острого коронарного синдрома и других сердечно-сосудистых (СС) заболеваний. На данном этапе развития СС-континуума изменение образа жизни не может кардинально повлиять на риск возникновения кардиоваскулярных осложнений и продолжительность жизни, поэтому пациенты высокого риска нуждаются в назначении медикаментозной терапии, направленной на коррекцию факторов, играющих важную роль в прогрессировании атеросклероза.

Обязательным компонентом такой терапии сегодня являются статины, которые влияют не только на главные липидные цели — уровень общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), но и на другие важные факторы: состояние сосудистой стенки, реологические свойства крови, воспаление. О том, кому и как назначать статины в



реальной клинической практике, рассказал в ходе своего доклада **руководитель отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.**

В клинической практике перед врачом, который планирует назначить статины, всегда стоит несколько важных вопросов, и первый из них:

Кому показано назначение статинов?

Главным критерием при решении этого вопроса является уровень СС-риска, который определяется по шкале SCORE. Методика определения СС-риска с использованием этой модели проста и доступна практически любому кардиологу или врачу общей практики. Точность определения суммарного СС-риска зависит от того, насколько учтены основные анамнестические данные и факторы риска. При этом следует принимать во внимание, что реальный общий СС-риск может быть несколько выше, чем тот, который был определен с помощью шкал. Это относится, например, к пациентам с низким уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), гипертриглицеридемией, нарушенной толерантностью к глюкозе, повышенным уровнем С-реактивного белка, фибриногена и другими факторами, которым сегодня уделяется большое внимание. Таким образом, главным принципом применения статинов в реальной практике является их назначение на основании результатов оценки СС-риска. Согласно современным международным рекомендациям статины следует назначать всем пациентам высокого и очень высокого СС-риска независимо от уровня липидных показателей, однако врачи часто стремятся ответить на вопрос:

У каких пациентов польза от назначения статинов однозначно превышает возможные риски?

Группы пациентов, у которых лечение статинами несомненно будет иметь преимущества, определены в последней версии рекомендаций по гиполипидемической терапии Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА, 2013). Согласно этому руководству у четырех групп пациентов целесообразно проведение терапии статинами высокой и средней интенсивности (табл.).

Статиноотерапия и связанное с ней снижение уровня ХС ЛПНП до целевых цифр у пациентов

высокого и очень высокого риска (<2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л соответственно) оказались настолько эффективными в улучшении выживаемости больных, что была поставлена еще более амбициозная задача — выяснить, сопряжено ли дальнейшее снижение уровня ХС ЛПНП с дополнительным уменьшением СС-риска.

Оправдано ли выражение «чем ниже, тем лучше» по отношению к уровню ХС ЛПНП, и безопасна ли данная тактика? — этот вопрос был поставлен в статье Е.А. Stein и соавт., опубликованной в 2014 году. Авторы работы проанализировали клинические исходы в ряде рандомизированных клинических исследований с использованием статинов и пришли к выводу, что снижение ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л сопряжено с уменьшением риска развития СС-заболеваний на 20% в течение 2 лет. В анализ включали также исследования, в которых уровень ХС ЛПНП снижали до 1,3 ммоль/л, и согласно полученным данным не существует такого уровня ХС ЛПНП, при котором польза от дальнейшего снижения отсутствует. В то же время отмечено, что снижение ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л требует точности измерения этого показателя в связи с тем, что расчет по формуле Фридвальда недостаточно надежен. Е.А. Stein и соавт. акцентируют также внимание на том, что уменьшение СС-риска зависит не только от степени снижения уровня ХС ЛПНП, но и от длительности терапии статинами. Что касается возможных рисков, сопряженных со статиноотерапией, то на сегодня отсутствуют доказательства того, что достижение низких уровней ХС ЛПНП при лечении статинами ассоциируется с риском развития рака, а риск развития сахарного диабета у пациентов, принимающих статины, не связан со снижением уровня ХС ЛПНП и с достигнутыми значениями этого показателя.

Следует отметить, что статины характеризуются очень хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Согласно данным американских исследователей статины отсутствуют в перечне препаратов, на фоне применения которых чаще всего развиваются побочные эффекты, приводящие к госпитализации пожилых больных. Между тем, в ТОП-10 таких препаратов входят широко используемые антибиотики, анти тромботические, гипогликемические, онкологические препараты и даже ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (D. Budnitz et al., 2011).

Как часто развиваются побочные эффекты статинов?

Данный вопрос волнует каждого врача, назначающего статины, особенно — пожилым больным, и наиболее часто высказываются опасения по поводу развития миопатий и повышения уровня печеночных ферментов.

Между тем, эти побочные эффекты обычно носят транзиторный характер и, как правило, не требуют отмены лечения. Повышение уровня трансаминаз (более чем в 3 раза от верхней границы нормы) встречается лишь в 0,5-2% случаев и легко устраняется снижением дозы статина или его отменой (СТТ, lancet, 2010). Даже применение статинов в максимальных дозах не приводит

к существенному повышению уровня печеночных ферментов: в исследовании TNT, в котором сравнивали эффекты применения низких (10 мг/сут) и высоких (80 мг/сут) доз аторвастатина, частота повышения уровней трансаминаз не превысила 1,2% на фоне терапии максимальной дозой аторвастатина 80 мг. Миопатии, маркером которых служит увеличение уровня креатинфосфокиназы более чем в 5 раз при двукратном измерении, встречаются менее чем в одном случае из тысячи на фоне статиноотерапии, и наиболее безопасным в этом отношении является розувастатин (G. Fernandez et al., 2011).

Помимо результатов рандомизированных исследований, продемонстрировавших влияние статинов на частоту СС-событий и выживаемость пациентов высокого риска, убедительным аргументом в пользу широкого назначения этих препаратов стали результаты их применения в клинической практике. Сегодня врачи все чаще делают выбор в пользу статинов, а не сомнительных биодобавок — об этом свидетельствуют и результаты украинских исследований. Например, в 2011 году частота назначения статинов пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) в Украине не превышала 2%. Результаты проведенного в 2011 году исследования ПРЕСТИЖ свидетельствуют о том, что статины назначаются больным ИБС в 65% случаев. Низкий уровень потребления статинов во многом также связан с недостаточным выполнением пациентами врачебных рекомендаций (т.е. с плохой приверженностью к лечению). Хотелось бы обратить внимание врачей на то, что назначение статинов требует контроля эффективности терапии в достижении целевых цифр ХС ЛПНП и периодической оценки этого показателя. Разъяснение пациентам важности такого контроля повысит их приверженность к лечению и степень ответственности за выполнение врачебных рекомендаций. В исследовании ПРЕСТИЖ даже при столь высокой частоте назначения статинов целевые уровни ОХС и ХС ЛПНП достигались только в 18,6 и 23% случаев соответственно, что свидетельствует об использовании неадекватных доз статинов/недостаточной длительности приема или низкой приверженности пациентов к терапии.

дислипидемии. Еще одним шагом является назначение препаратов с оптимальным соотношением эффективность/безопасность/стоимость, поэтому возможность использования качественных генерических лекарственных средств имеет большое значение. Если говорить о европейских генериках современных статинов, то нельзя не вспомнить о генерическом розувастатине (Роксера), который производится известной фармацевтической компанией KRKA в соответствии с европейскими стандартами, обладает приемлемым соотношением цена/качество и выпускается в широком спектре дозировок, которые помогают сделать гиполипидемическую терапию более гибкой. Например, сегодня в Украине наряду со стандартными дозировками 10, 20 и 40 мг доступны дозировки Роксеры 15 и 30 мг. Эти дозировки позволяют использовать альтернативную схему титрования розувастатина с назначением начальной дозы препарата 15 мг и последующим повышением до 30 и 40 мг. Данная схема испытана в исследовании ROSU-PATH, в котором принимают участие пациенты различных групп: с АГ, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, курящие, с ИБС и др. Результаты исследования показали, что применение альтернативной схемы лечения с использованием Роксеры в дозировках 15 и 30 мг, по сравнению со стандартной схемой (10 — 20 — 40 мг) позволяет более эффективно влиять на липидный профиль и, в частности, снижать уровень ХС ЛПНП (рис.). Авторы исследования указывают, что при альтернативной схеме терапии, включающей назначение Роксеры 15 и 30 мг, количество пациентов, достигших целевых уровней липидов, было большим, а безопасность обеих схем лечения была одинаковой. При этом использование Роксеры в дозе 15 г позволило эффективнее достигать целевых уровней липидов уже на старте лечения, что особенно актуально для пациентов высокого и очень высокого риска, нуждающихся в более интенсивном лечении. Также для многих врачей будет актуальной субмаксимальная доза Роксеры 30 мг, особенно в случаях субъективных опасений в использовании максимальной дозировки розувастатина 40 мг.

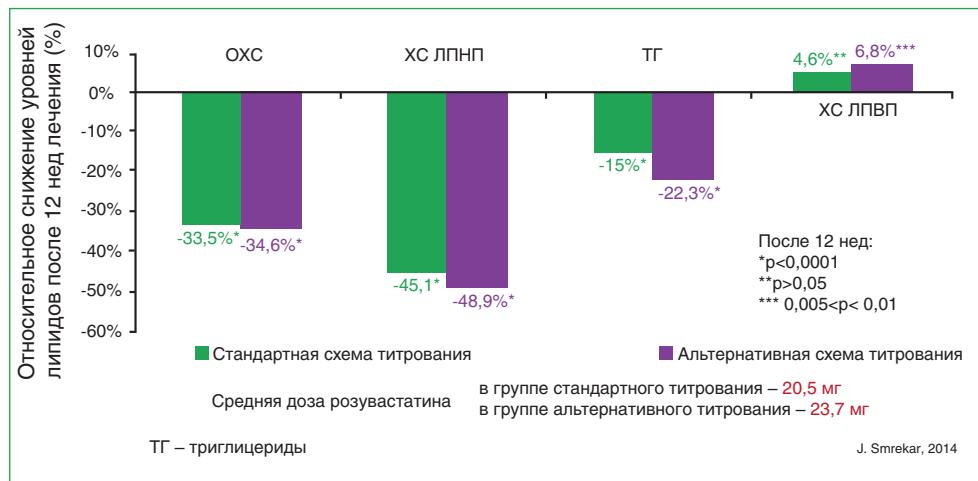


Рис. Более высокая эффективность альтернативной схемы титрования Роксеры по влиянию на весь липидный профиль в исследовании ROSU-PATH

Как повысить мотивацию пациентов к приему статинов?

Безусловно, главным механизмом мотивации пациентов к лечению является разъяснение им рисков, которым они подвергают себя, отказываясь от приема жизненно важных препаратов. Крайне желательно демонстрировать больным возможности снижения СС-риска по шкале SCORE при устранении каких-либо факторов риска, например, показать, что из зоны высокого риска можно «переместиться» в зону умеренного риска при отказе от курения и коррекции

Таким образом, наличие качественного генерического розувастатина (Роксера) с самым широким диапазоном доз, включая дозы 15 и 30 мг, позволяет оптимизировать лечение согласно индивидуальным потребностям каждого больного, а цена препарата обеспечивает доступность жизненно важной терапии для многих украинских пациентов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**





Довіра до препаратів KRKA — це довіра до європейських інновацій і високої якості

Роксера®

розувастатин
таблетки, вкриті плівковою оболонкою
по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

Роксера® 15 мг та 30 мг:

унікальні дози — унікальні можливості¹



Роксера® — єдиний розувастатин у 6 дозах, що дозволяє найбільш влучно досягати цілі¹

Роксера®. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Лікарська форма.** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Гіперхолестеринемія. Первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. Лікування атеросклерозу. **Діти та підлітки.** Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень (для доз 30 мг і 40 мг такі фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); гіпотиреоз; вроджені порушення з боку м'язів; наявність в анамнезі токсичності з боку м'язів, спричиненої іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази чи фібратами; алкогольна залежність; азійське походження; супутнє застосування фібратів; вік понад 70 років); супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Таблетку ковтати цілою, запиваючи водою. **Лікування гіперхолестеринемії.** Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Дозування при порушенні функції нирок.** Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. У пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери протипоказано. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. **Загальний стан.** Астенія. **З боку імунної системи.** Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. **З боку ендокринної системи.** Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). **З боку нервової системи.** Головний біль, запаморочення. **З боку травної системи.** Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. **З боку шкіри та підшкірної клітковини.** Свербіж, висип та кропив'янка. **З боку скелетно-м'язової системи.** Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. **З боку нирок.** Протеїнурія. **З боку печінки.** Збільшення рівня трансаміназ. **Лабораторні показники.** Як і з іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

АТОРИС

таблетки, вкриті плівковою оболонкою
по 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг та 60 мг

аторвастатин

нова
доза

нова
доза



Аторис — найбільш призначуваний статин у Європі* з новими можливостями¹

* у Центральній, Східній, Південно-Східній та Західній Європі.

Аторис. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг або 60 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія (гетерозиготна сімейна і несімейна) та змішана дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна та гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія). **Попередження серцево-судинних ускладнень. Запобігання серцево-судинним захворюванням.** **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату, захворювання печінки в гострій фазі або при гострому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів; під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10–80 мг 1 раз на добу щоденно, в будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. **З боку психіки:** кошмарні сновидіння, безсоння. **З боку імунної системи:** алергічні реакції, анафілаксія. **З боку обміну речовин і харчування:** гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. **З боку репродуктивної системи та молочних залоз:** розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. **З боку нервової системи:** головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. **З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:** біль у горлі та гортані, носова кровотеча. **Інфекції та інвазії:** назофарингіт. **З боку системи крові та лімфатичної системи:** тромбоцитопенія. **З боку органів зору:** затьмарення зору, порушення зору. **З боку органів слуху:** дзвін у вухах, втрата слуху. **З боку метаболізму та харчування:** підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. **З боку травної системи:** запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. **Гепатобілярні порушення:** гепатит, холестаза, печінкова недостатність. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **З боку кістково-м'язової системи:** міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. **Загальні порушення:** нездужання, пірексія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. **Лабораторні показники:** відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинки ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30–46%), ХС ЛПНЩ (41–61%), аполіпопротеїну В (34–50%) та ТГ (14–33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпиди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Посилання: 1. ePharma Market, CEGEDIM, HmR, IMS, INSIGHT HEALTH, INTELLIX, MEDICUBE, PHARMSTANDART, PharmaZOOM 2013.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,
тел.: +380 44 354-26-68, +380 44 354-26-67;
веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою — створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.