



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 ризику 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; азіатське 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 ковтають 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 стійкому 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, 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. **Гепатобіліарні 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, шії, 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 ліпіді плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну 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, INTELLEX, MEDICUBE, PHARMSTANDART, PharmaZOOM 2013.

ТОВ «KRKA 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.

Wen-Qian Gao, Quan-Zhou Feng, Yu-Feng Li, Yuan-Xin Li, Ya Huang, Yan-Ming Chen, Bo Yang и Cai-Yi Lu

Систематическое исследование влияния снижения содержания холестерина липопротеинов низкой плотности на регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий методом внутрисосудистой ультразвуковой диагностики

История вопроса

Высокая концентрация в сыворотке крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) может привести к появлению и, в дальнейшем, прогрессированию атеросклероза — одной из основных причин коронарной недостаточности. Разрыв коронарных атеросклеротических бляшек (КАБ) и последующий тромбоз способен вызвать внезапную сердечную смерть, острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию [2]. В то же время основанные на результатах многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) данные свидетельствуют о том, что снижение содержания ХС ЛПНП может предотвратить развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и повысить выживаемость пациентов с ИБС [3, 4].

В течение долгого времени коронароангиография (КАГ) являлась золотым стандартом исследования анатомии коронарных артерий и определения эффективности медикаментозной противоишемической терапии [5, 6]. Однако нужно отметить, что применение КАГ позволяет выявить только изменения в просвете сосудов, но не на сосудистых стенках [7], где и локализуется атеросклеротический процесс. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) дает возможность эффективнее, чем ангиография, выявлять бляшки на ранних стадиях образования и определять изменения их объема [8-10]. Проведенный в данном обзоре метаанализ имеет своей целью обобщение результатов последних испытаний по замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза при лечении, направленном на снижение уровня ХС ЛПНП, а также определения его целевых значений, обеспечивающих регресс КАБ, с тем чтобы подготовить рекомендации для снижающей уровень холестерина терапии. Также рассмотрено влияние различных статинов на прогрессирование КАБ.

Методы

Осуществлен поиск в электронных базах данных для идентификации соответствующих испытаний, результаты которых были опубликованы в PubMed, EMBASE и библиотеке Кокрановского сотрудничества на английском языке, за период с 1 января 2000 по 1 января 2014 года по ключевым словам «атеросклероз» и «содержание холестерина

в крови». Также был проведен поиск в списках литературных источников, использованных при подготовке публикаций, для выявления соответствующих критериям исследований. Критериями включения данных стали: 1) рандомизированные контролируемые или проспективные слепые исследования конечного результата, в ходе которых пациентам с ИБС назначалась гиполипидемическая терапия или плацебо и их первичной конечной точкой являлось изменение КАБ, выявленное методом ВСУЗИ; 2) наличие информации об уровне ХС ЛПНП до начала терапии и в период последующего наблюдения (в каждой из групп) или информации, позволяющей рассчитать показатели содержания ХС ЛПНП; 3) наличие данных об объеме КАБ, установленном методом ВСУЗИ до начала терапии и в период последующего наблюдения (в каждой из групп), при этом объем КАБ рассчитывался как объем сосуда минус объем просвета. Критерии не-включения: 1) наличие информации только о площади КАБ, или индекс объема, или процентный объем атеромы, установленные методом ВСУЗИ; 2) отсутствие информации о содержании ХС ЛПНП до начала терапии и в период последующего наблюдения; 3) нестабильность бляшек-мишеней.

Первичной конечной точкой исследования являлось прогрессирование или регресс КАБ, выявленные с помощью ВСУЗИ. Оценка качества осуществлялась по шкале качества Jadad [19].

Результаты

В анализ включили данные 16 РКИ (ESTABLISH [14], REVERSAL [13], A-PLUS [21], ACTIVATE [22], ILLUSTRATE [23], JAPAN-ACS [12], REACH [26], SATURN [28], ARTMAP [29], ERASE [34], STRADIVARIUS [35], PERISCOPE [36], исследований, проведенных М. Yokoyma [15], М. Kawasaki [16], М. К. Hong [27] и S. Tani [33]), 4 слепых исследований конечного результата (ASTEROID [37], COSMOS [40], исследование L.O. Jensen [39] и исследование K. Nasu [41]).

Воздействие содержания ХС ЛПНП в период последующего наблюдения (ППН) на регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий

Снижение содержания ХС ЛПНП в группе ≤ 70 и $>70 \leq 100$ мг/дл ($\leq 1,8$ и $>1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)* может обеспечить регресс КАБ, а снижение содержания ХС ЛПНП

в группе $>70 \leq 100$ НП (низкий процент снижения $<0\%$ от исходного) мг/дл такой регресс не обеспечивает.

В группе ≤ 70 мг/дл ($1,8$ ммоль/л)* (при средней продолжительности ППН 18,6 мес) и в группе $>70 \leq 100$ мг/дл ($>1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)* (при средней продолжительности ППН 17,4 мес) объем КАБ ($125,9$ и $123,8$ мм³ соответственно) после окончания терапии достоверно снизился в сравнении с объемом до начала лечения: $177,1$ и $129,7$ мм³ соответственно (скорректированная разность средних (СРС) $-0,156$ мм³, 95% ДИ — доверительный интервал: $-0,235 \sim -0,078$; $p=0,000$; СРС $-0,123$ мм³, 95% ДИ: $-0,199 \sim -0,048$; $p=0,001$ соответственно).

В группе >100 мг/дл ($2,6$ ммоль/л)* (при средней продолжительности ППН 14,6 мес) объем КАБ в ППН достоверно не снизился в сравнении с объемом до начала лечения (СРС $0,013$ мм³, 95% ДИ: $-0,092 \sim 0,118$; $p=0,809$).

Влияние снижения уровня ХС ЛПНП в ППН на регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий

Снижение содержания ХС ЛПНП в группе $\geq 30 < 40$; $\geq 50 < 40$ и $\geq 50\%$ может обеспечить регресс КАБ, а снижение содержания ХС ЛПНП в группе < 0 и $\geq 0 < 30\%$ такой регресс не обеспечивает.

В группе $\geq 30 < 40\%$ (при средней продолжительности ППН 10,3 мес) и в группе $\geq 40 < 50\%$ (при средней продолжительности ППН 19,4 мес) объем КАБ ($94,3$ и $150,7$ мм³ соответственно) в ППН достоверно снизился в сравнении с результатами до начала терапии: $102,9$ и $157,8$ мм³ соответственно (СРС $-0,199$ мм³, 95% ДИ: $-0,314 \sim -0,085$; $p=0,001$; СРС $-0,108$ мм³, 95% ДИ: $-0,176 \sim -0,040$; $p=0,002$ соответственно).

В группе < 0 (при средней продолжительности ППН 19,6 мес) и группе $\geq 0 < 30\%$ (при средней продолжительности ППН 18,3 мес) объем КАБ в ППН достоверно не снизился в сравнении с объемом до начала лечения (СРС $-0,034$ мм³, 95% ДИ: $-0,111 \sim 0,044$; $p=0,396$; СРС $-0,032$ мм³, 95% ДИ: $-0,093 \sim 0,030$; $p=0,315$ соответственно).

Влияние снижения уровня ХС ЛПНП с использованием статинов на регресс коронарных атеросклеротических бляшек

Снижение содержания ХС ЛПНП при использовании розувастатина, аторвастатина и питавастатина в группе ≤ 70 и $>70 \leq 100$ мг/дл может обеспечить

регресс КАБ, а снижение содержания ХС ЛПНП при использовании симва-статина, флувастатина и правастатина такой регресс не обеспечивает.

Снижение содержания ХС ЛПНП при использовании розувастатина (в среднем по 33,3 мг/сут, средняя длительность терапии 20 мес), аторвастатина (в среднем по 60,3 мг/сут, средняя длительность терапии 17 мес) и питавастатина (по 4 мг/сут, средняя длительность терапии 8-12 мес) пациентами групп ≤ 70 и $>70 \leq 100$ мг/дл ($\leq 1,8$ и $>1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)* может достоверно снизить объем КАБ в ППН в сравнении с показателями до начала лечения (СРС $-0,1626$ мм³, 95% ДИ: $-0,234 \sim -0,081$; $p=0,000$; СРС $-0,101$ мм³, 95% ДИ: $-0,184 \sim -0,019$; $p=0,016$; СРС $-0,304$ мм³, 95% ДИ: $-0,553 \sim -0,055$; $p=0,017$ соответственно).

Результаты интенсивности снижения уровня ХС ЛПНП при получении различных статинов представлены в таблице. Розувастатин и аторвастатин способны снизить уровень ХС ЛПНП более чем на 40%.

Обсуждение

Метаанализ позволил выйти за границы одного исследования, а также объединить данные многих групп с учетом уровней ХС ЛПНП и ППН независимо от способов снижения уровня ХС ЛПНП. Показатели объема КАБ в ППН сравнивались с показателями до начала терапии в каждой группе для оценки регресса КАБ. Метаанализ показал, что изменение объема бляшек ассоциируется с изменением уровней ХС ЛПНП.

Результаты метаанализа продемонстрировали также следующее:

- интенсивное снижение содержания ХС ЛПНП в группах ≤ 70 , $>70 \leq 100$ мг/дл ($\leq 1,8$ и $>1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)* и в группах $\geq 30 < 40$, $\geq 40 < 50$ и $\geq 50\%$ снижения от исходного может обеспечивать регресс КАБ;
- умеренное снижение уровней ХС ЛПНП в группе $>70 \leq 100$ мг/дл ($>1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)*, в группе >100 мг/дл ($>2,6$ ммоль/л)* и в группе $\geq 0 < 30\%$ не может обеспечивать регресс;
- интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 48% при применении розувастатина и в среднем на 42% при применении аторвастатина также обеспечивает регресс КАБ.

В исследованиях, изучавших влияние содержания ХС ЛПНП на прогрессирование атеромы методом ВСУЗИ, эффект

* Пересчет единиц с мг/дл в ммоль/л сделан редакцией.

Систематическое исследование влияния снижения содержания холестерина липопротеинов низкой плотности на регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий методом внутрисосудистой ультразвуковой диагностики

Продолжение. Начало на стр. 5.

варьировал в зависимости от уровня ХС ЛПНП на этапе последующего наблюдения. Метаанализ при объединении результатов этих групп исследований в единые группы с содержанием ХС ЛПНП ≤ 70 мг или снижением более чем на 30% показал, что регресс КАБ возможен в группах ≤ 70 мг ($\leq 1,8$ ммоль/л)*, ≥ 30 <40% и ≥ 40 <50%. Учитывая систематическую ошибку, обусловленную редакционной политикой, для группы ≥ 30 <40%, информация о содержании ХС ЛПНП не может быть рекомендована как достаточная для регресса КАБ. Метаанализ среднего уровня и процентного снижения содержания ХС ЛПНП в группах ≤ 70 мг и ≥ 40 <50% ($60,6 \pm 3,5$ мг, $48,8 \pm 3,3\%$; $66,8 \pm 8,0$ мг, $45,4 \pm 2,8$) показал, что для регресса КАБ содержание ХС ЛПНП должно быть снижено более чем на 45% либо до целевого уровня ≤ 66 мг/дл ($\leq 1,7$ ммоль/л)*.

В исследованиях [34, 35] с применением статинов и содержанием ХС ЛПНП до начала терапии < 110 мг ($< 2,8$ ммоль/л)*, если процентное снижение уровня ХС ЛПНП составляло $< 24\%$, регресс КАБ отсутствовал. Метаанализ результатов 6 групп исследований с $> 70 \leq 100$ мг/дл и 5 групп исследований с $> 70 \leq 100$ мг/дл дал основание утверждать, что не только содержание ХС ЛПНП $> 70 \leq 100$ мг/дл ($> 1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)*, но и снижение уровня на этапе последующего наблюдения менее чем на 30% не может обеспечить регресс КАБ, что является еще одним подтверждением важности применения интенсивной антихолестериновой терапии. Метаанализ результатов 11 групп пациентов с исходным уровнем ХС ЛПНП $> 130,0$ мг/дл ($> 3,4$ ммоль/л)*, а в ППН $> 70 \leq 100$ мг/дл ($> 1,8 \leq 2,6$ ммоль/л)* и снижением содержания ХС ЛПНП более чем на 30% показал, что снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 40% или до целевого значения $77,8$ мг ($2,0$ ммоль/л)* обеспечивает регресс КАБ. Метаанализ результатов групп $> 70 \leq 100$ мг продемонстрировал, что именно процентное снижение уровня ХС ЛПНП, а не снижение абсолютного содержания ХС ЛПНП на этапе последующего наблюдения важно для регресса КАБ.

Хотя в некоторых испытаниях установлено, что розувастатин, аторвастатин, питавастатин, симвастатин и флувастатин способны снижать содержание ХС ЛПНП до уровня ≤ 100 мг ($\leq 2,6$ ммоль/л)*, или на 30%, метаанализ данных показал, что розувастатин, аторвастатин и питавастатин (среднее снижение уровня ХС ЛПНП $48,4$, $42,3$ и $36,2\%$ соответственно) эффективно влияют на регресс КАБ, а симвастатин (при среднем снижении уровня

ХС ЛПНП на $39,9\%$) такого регресса обеспечить не может. Роль питавастатина в регрессе КАБ не определена, поскольку имеются данные только одного РКИ, в ходе которого препарат получали 125 пациентов [12]. Правастатин (при среднем снижении уровня ХС ЛПНП на $24,6\%$) также не обеспечивает такой регресс, а применение флувастатина (при среднем снижении уровня ХС ЛПНП на $32,3\%$) в слепом исследовании конечного результата у 40 пациентов привело к регрессу КАБ [41], но, согласно данным метаанализа, он не обеспечивает такого эффекта. Причинами того, что, согласно результатам указанного метаанализа, правастатин и флувастатин не приводят к регрессу КАБ, могут быть их недостаточная активность в снижении уровня ХС ЛПНП и низкая доза препаратов, не дающая возможности снизить этот уровень более чем на 40%.

Принимая во внимание совокупные результаты метаанализа, рекомендовано для достижения регресса КАБ снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 40% или до целевого уровня < 78 мг/дл ($< 2,0$ ммоль/л)*.

Пациенты, чьи данные изучались в метаанализе, имели ИБС, что дает основания отнести этих больных к категории пациентов очень высокого риска. Следовательно, рекомендованный целевой уровень ХС ЛПНП у них должен либо составлять < 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л)*, либо быть снижен на $\geq 50\%$ от исходного уровня (ESC /EAS, 2011). Целевой уровень для пациентов из группы очень высокого риска, указанный в руководствах, основан на экстраполяции данных нескольких клинических исследований [43], главным образом на данных метаанализа Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators [44], которым было установлено, что абсолютная польза снижения уровня ХС ЛПНП обусловлена главным образом абсолютным снижением содержания ХС ЛПНП и что снижение риска пропорционально абсолютному снижению уровня ХС ЛПНП. Но в выводах этого метаанализа не указано, каким должен быть целевой уровень ХС ЛПНП, обуславливающий снижение

риска сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Согласно руководству АСС/АНА (Американская коллегия кардиологов / Американская ассоциация сердца) 2013 г. по контролю холестерина в крови [45] в лечении пациентов этой группы должны применяться высокоинтенсивные статины (аторвастатин в дозе $40-80$ мг/сут или розувастатин в дозе $20-40$ мг/сут), т. е. рекомендована интенсивная терапия с применением статинов, предложенная на основании данных метаанализа (табл.).

Результаты проведенного нами метаанализа свидетельствуют о том, что пациентам с ИБС необходима интенсивная терапия с применением статинов (розувастатин в дозе 33 мг/сут или аторвастатин в дозе 60 мг/сут) для снижения уровня ХС ЛПНП более чем на 40% или до целевого уровня < 78 мг/дл ($< 2,0$ ммоль/л)* с целью регресса КАБ, что несколько отличается от вышеупомянутых рекомендаций. Различие в целевых уровнях ХС ЛПНП может объясняться различием обсервационных критериев: сердечно-сосудистые события в исследованиях, на которых основаны руководства, и объем КАБ в работах, включенных в метаанализ. Помимо того, целевые значения основаны на прямых результатах метаанализа, а целевые значения, рекомендованные в руководстве ESC/EAS (2011), – на экстраполяции данных метаанализа, а не прямых данных. Осуществленный нами метаанализ выявил связь между регрессом ИБС и уровнем ХС ЛПНП, установленную в результате патологоанатомических исследований.

Практическая значимость

Задачей метаанализа являлось определение влияния снижения уровня ХС ЛПНП на регресс бляшек, а не на снижение частоты сердечно-сосудистых событий. Фактически, во всех включенных исследованиях отсутствовали данные о смертности, так как на этапе последующего наблюдения ВСУЗИ проводилось только у живых пациентов. Тем не менее в четырехлетнем исследовании

OLIVUS-Ex [46] было установлено, что у больных с ежегодным прогрессирующим атером количество нежелательных явлений со стороны сердца и сердечно-сосудистой системы превышает таковое в остальной популяции.

Метаанализ [47] данных 7864 пациентов с ИБС показал, что частота регресса объема бляшек достоверно ассоциируется с частотой возникновения инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризации и, согласно выводам, уменьшение объема атеросклеротических бляшек коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС может служить суррогатным прогностическим фактором риска ИМ и повторной васкуляризации. Наличие бляшек при ИБС, как и показатели артериального давления при гипертензии, не является основным нежелательным явлением со стороны сердечной системы, но служит важным суррогатным прогностическим фактором. Следовательно, выводы нашего метаанализа важны в качестве рекомендаций по проведению терапии для снижения содержания ХС ЛПНП с целью не только уменьшения объема КАБ, но и минимизации основных нежелательных кардиальных и цереброваскулярных событий. Кроме того, хотя высокое содержание ХС ЛПНП играет существенную роль в образовании атеросклеротических бляшек, уровень ХС ЛПНП не является единственным фактором риска их образования. Гипертензия – еще один такой фактор [48, 49]. Отказ от курения, прием бета-блокаторов, антигипертензивная терапия также могут оказывать определенное влияние на замедление прогрессирования КАБ [48, 50-52].

Выводы

Увеличение объема атеросклеротических бляшек и их разрыв являются основным механизмом развития атеросклеротических заболеваний сердца и сердечно-сосудистой системы, поэтому так важны в предотвращении этих проблем стабилизация и регресс КАБ. Совокупный анализ результатов 20 исследований, в которых объем КАБ определялся с помощью ВСУЗИ, показал, что **значительное снижение уровня ХС ЛПНП (при применении розувастатина в средней дозе 33 мг/сут или аторвастатина в средней дозе 60 мг/сут) на протяжении > 17 мес может обеспечивать регресс атеросклеротических бляшек коронарных артерий.** Для регресса КАБ уровень ХС ЛПНП при этом должен быть снижен более чем на 40% или до целевого уровня < 78 мг/дл ($< 2,0$ ммоль/л)*.

Статья печатается в сокращении.

Gao W.-Q. et al.

BMC Cardiovascular Disorders 2014, 14: 60.

Таблица. Уровень и процентное снижение содержания ХС ЛПНП, режим дозирования и длительность в каждой из групп получения статинов

Группа статинов	Количество пациентов	Возраст	Средний уровень ХС ЛПНП до начала терапии, мг	Средний уровень ХС ЛПНП в ППН, мг	Среднее процентное снижение	Доза статинов, мг	Длительность, мес
Розувастатин	1173	58,1 \pm 1,8	123,9 \pm 8,6	63,3 \pm 7,4	48,4 \pm 4,2	33,3 \pm 11,6	20,5 \pm 6,3
Аторвастатин	1138	58,4 \pm 2,5	128,0 \pm 14,0	73,0 \pm 8,7	42,3 \pm 3,7	60,3 \pm 28,6	17,5 \pm 7,1
Питавастатин	125	62,5 \pm 11,5	130,9 \pm 33,3	81,1 \pm 23,4	36,2 \pm 19,5	4	8~12
Флувастатин	40	63,0 \pm 10,0	144,9 \pm 31,5	98,1 \pm 12,7	32,3	60	12
Симвастатин	90	57,9 \pm 0,1	136,61 \pm 5,3	81,2 \pm 3,5	39,9 \pm 6,1	28,9 \pm 10,0	17,8 \pm 6,5
Правастатин	319	58,2 \pm 3,2	146,8 \pm 7,4	108,9 \pm 2,9	24,6 \pm 2,6	34,8 \pm 9,9	15,4 \pm 5,0