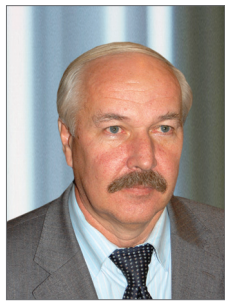


# Современная стратегия улучшения прогноза у больных стабильной ИБС

**В этом году на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) в Амстердаме были представлены новые рекомендации по лечению стабильной болезни коронарных артерий (что соответствует принятому в Украине термину – стабильная ишемическая болезнь сердца, ИБС).**

Некоторые аспекты новых рекомендаций прокомментировал в своем докладе **руководитель отдела атеросклероза и хронической ИБС НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.**



Профессор М.И. Лутай отметил, что в новое европейское руководство внесены некоторые изменения в схему лечения стабильной ИБС. Так, в первой линии терапии остались нитраты короткого действия, которые рекомендовано сочетать с бета-блокаторами (ББ) и блокаторами кальциевых каналов (БМК), снижающими частоту сердечных сокращений (ЧСС). Дигидропиридиновые БМК могут применяться в первой линии лечения в сочетании с нитратами короткого действия у пациентов с низкой ЧСС или непереносимостью других БМК. Комбинация ББ и дигидропиридиновых БМК используется при тяжелой стабильной стенокардии (>II функционального класса). При неэффективности этих препаратов к схеме лечения добавляют ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин и нитраты длительного действия. Последние не рекомендованы сегодня для длительного приема в связи с негативным влиянием на функцию эндотелия сосудов и способностью вызывать рефрактерность к терапии. Перечисленные препараты второй линии могут применяться на первом этапе лечения пациентов со стабильной ИБС в особых клинических ситуациях, например при непереносимости ББ или наличии коморбидности. В новых рекомендациях подчеркивается, что пациентам с ИБС и сахарным диабетом (СД) можно назначать препараты метаболитического действия – ранолазин и триметазидин.

Как и в предыдущих рекомендациях, значительное внимание уделено препаратам и методам, влияющим на прогноз и предупреждающим сердечно-сосудистые (СС) события при ИБС. К немедикаментозным методам профилактики СС-событий относятся: контроль факторов риска (гиперхолестеринемия, ожирение, метаболические нарушения) и изменение образа жизни (соблюдение диеты, увеличение физической активности). Важным условием выполнения перечисленных мероприятий является обучение пациента врачом и разъяснение роли факторов риска в сокращении продолжительности жизни. Однако при всей важности немедикаментозных методов из схемы ведения пациентов с ИБС нельзя исключать препараты, влияющие на прогноз, поскольку само по себе наличие этого заболевания является клиническим проявлением атеросклероза и означает наличие у пациента высокого риска атеротромботических осложнений. К препаратам, улучшающим прогноз, относятся: ацетилсалициловая кислота (при ее непереносимости рекомендован клопидогрель), статины; целесообразно также назначение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы – ингибиторов АПФ/сартанов.

**Применение статинов, влияющих на течение и скорость прогрессирования атеросклероза рассматривается сегодня у больных ИБС как важнейший аспект патогенетического лечения, направленного на улучшение функции эндотелия и реологических свойств крови, стабилизацию атеросклеротической бляшки.**

Профессор М.И. Лутай отметил, что понимание роли терапии статинами в снижении СС-риска у пациентов с ИБС отражено во всех современных международных и национальных руководствах по лечению этого заболевания.

Так, в американских рекомендациях 2012 г. по лечению стабильной ИБС указывается на необходимость назначения статинов всем больным ИБС при условии их нормальной переносимости и подчеркивается, что эти препараты должны назначаться в средних и высоких дозах. Для аторвастатина такими дозами являются 40 и 80 мг/сут, для розувастатина – 20 и 40 мг/сут. В этом же руководстве есть четкие указания на то, какую терапию не следует назначать с целью снижения СС-риска или улучшения прогноза ИБС: эстрогены у женщин в постменопаузе, витамины С, В и бета-каротин, производные фолиевой кислоты, витамины В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, чеснок, коэнзим Q10, селен, хром, хелатирующую терапию.

Что касается терапевтических мишеней и целевых уровней липидных фракций при лечении статинами, то в руководстве ESC по лечению ИБС 2013 г. дана ссылка на рекомендации ESC 2011 г. по лечению дислипидемий.

Согласно этим рекомендациям главной терапевтической мишенью при лечении статинами служит холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). В недавнем метаанализе (СТТ, Lancet, 2010), в котором изучали эффективность статинов в улучшении прогноза, было показано, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль на фоне лечения статинами способствует снижению общей смертности на 10%, СС-смертности – на 20%, инсультов – почти на 4%.

Целевыми у пациентов высокого и очень высокого риска (больные ИБС) являются значения ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. Профессор М.И. Лутай подчеркнул, что достигнуть такого уровня ХС ЛПНП в большинстве случаев возможно только при применении статинов с выраженным гиполипидемическим действием – аторвастатина и розувастатина. В европейских рекомендациях по лечению ИБС указывается, что другие вмешательства (например, применение фибратов, секвестрантов жирных кислот, никотиновой кислоты, эзетимиба) также могут способствовать снижению уровня ХС ЛПНП, однако для этих препаратов отсутствуют данные в отношении влияния на клинические исходы при ИБС.

Таким образом, влияние статинов на прогноз у кардиологических пациентов связано не только с выраженным гиполипидемическим действием, но и с другими полезными (плейотропными) эффектами. Этот вывод подтверждают данные клинических исследований, которые были опубликованы в авторитетных научных изданиях и озвучены в ходе последнего конгресса ESC. В частности, были представлены результаты интересного исследования, которое показало, что статины способствуют снижению частоты СС-событий у пациентов с ИБС и очень низким уровнем ХС ЛПНП. Исследование включило 2238 пациентов, перенесших интервенционные вмешательства, наблюдение за которыми составило 3 года. В качестве конечных точек оценивали частоту смерти от всех причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта. В исследовании показано достоверное снижение СС-осложнений во всех группах пациентов независимо от исходных значений ХС ЛПНП, которые приблизительно у 40% пациентов не превышали 2,5 ммоль/л (p<0,001). Авторы сделали вывод о том, что больные ИБС должны получать статины для снижения риска последующих СС-событий, и следующим шагом в развитии этой концепции должно стать проведение рандомизированных исследований по использованию статинов у пациентов с ИБС и очень низким уровнем ХС ЛПНП (Е. Nakano, 2013).

На этом же конгрессе Т. Lin и соавт. представили данные исследования, включившего

более 57 тыс. пациентов старше 65 лет с периодом наблюдения 4,5 года. Его результаты свидетельствуют о том, что высокие дозы статинов эффективны в профилактике новых случаев пресенильной и сенильной деменции неосудистой этиологии. Выраженность протективного эффекта статинов была сопоставимой в различных возрастных и гендерных группах с различной степенью СС-риска. Отмечено также, что снижение риска деменции коррелирует с увеличением дозы статинов, и наиболее эффективны в этом отношении – аторвастатин и розувастатин.

В этом году опубликованы результаты метаанализа 13 исследований с использованием статинов, которые показали, что применение этих препаратов ассоциируется с достоверно более низкой частотой развития катаракты (p=0,0009). При этом эффект статинов увеличивался при большей продолжительности статинотерапии. У пожилых пациентов (>70 лет) эффект лечения оказался менее выраженным (European Heart Journal, 2013).

Профессор М.И. Лутай обратил внимание слушателей на то, что не случайно во многих исследованиях статинов и международных рекомендациях делается акцент на применение высоких доз препарата. Доказано, что интенсивная гиполипидемическая терапия может привести к стабилизации атеросклеротической бляшки в достаточно короткие сроки. Так, в исследовании YELLOW показано, что у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий после стентирования с неполной реваскуляризацией и сохраняющимся гемодинамически значимым стенозом артерий терапия розувастатином в максимальной дозе 40 мг/сут приводит к снижению индекса нагрузки атеромы липидным ядром на 33% уже через 6-8 нед. Индекс содержания липидов в ядре атеромы в этом исследовании оценивали с помощью инфракрасной спектроскопии и внутрисосудистого ультразвукового исследования (IVUS).

В последнем руководстве ESC есть указание, что для аторвастатина при применении в высоких дозах доказана эффективность в снижении частоты перипроцедурного инфаркта миокарда у пациентов, подвергнутых интервенционным вмешательствам по поводу стабильной ИБС независимо от предварительного приема статинов, поэтому терапия высокими дозами статинов может быть рассмотрена перед выполнением чрескожного коронарного вмешательства у стабильных больных.

Анализируя результаты клинических исследований последних лет с использованием статинов, можно заметить, что наиболее часто применительно к пациентам высокого и очень высокого СС-риска встречаются упоминания об аторвастатине и розувастатине. Это обусловлено наличием у данных препаратов преимуществ в виде выраженного гиполипидемического эффекта, который повышает вероятность достижения необходимого снижения уровня ХС ЛПНП.

В 2011 г. FDA представлены результаты исследования относительной эффективности статинов в снижении ХС ЛПНП, согласно которым наиболее мощное действие на эту терапевтическую мишень оказывают аторвастатин и розувастатин. Аторвастатин и розувастатин имеют обширную доказательную базу по применению у разных категорий пациентов, и накопленные данные позволяют сделать правильный выбор между этими препаратами в различных клинических ситуациях. Так, при наличии у больного нарушения функции почек или повышенного риска развития СД препаратом выбора является аторвастатин, использование которого сопряжено с несколько меньшей по сравнению с розувастатином частотой

повышения уровня гликозилированного гемоглобина, что в исследованиях расценивалось как развитие новых случаев СД (Е. Navarese, 2012). Однако у пациентов с СД, которым наряду со снижением уровня ХС ЛПНП следует повысить значения холестерина липопротеинов высокой плотности, более предпочтительным может быть розувастатин как препарат со стабильным положительным влиянием на этот показатель при применении в любых дозах.

Следует учитывать также отличия между статинами в отношении риска развития миопатий. В 2012 г. вышли рекомендации FDA по применению симвастатина, появление которых было обусловлено получением данных о том, что полиморфизм гена SLCO1B1 влияет на риск развития миопатии при назначении симвастатина. В связи с этим симвастатин в дозе 80 мг/сут рекомендовано использовать только у пациентов, ранее принимавших этот препарат в аналогичной дозе не менее 12 мес без развития миопатий. Указывается, что пациентам, ранее не принимавшим симвастатин, не следует назначать его в дозе 80 мг/сут. Кроме того, симвастатин не рекомендовано назначать в дозе >10 мг/сут в случаях постоянного приема таких препаратов, как амиодарон, верапамил, дилтиазем, применяемых при нарушениях ритма сердца, которые нередко встречаются у больных ИБС как сопутствующее состояние. По данным FDA (2011), наименьшее влияние по сравнению с другими статинами на уровень креатинфосфокиназы, повышение которого является одним из признаков развития миопатии, оказывает розувастатин.

В целом же статины характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов. Докладчик отметил, что на эффективность и безопасность статинотерапии влияет качество препаратов, и, учитывая возможность украинских пациентов, крайне важно назначать генерические статины, которые производятся компаниями, имеющими хорошую репутацию на европейском фармацевтическом рынке. К таковым, в частности, относится компания KRKA, которая производит качественные генерические лекарственные средства, биоэквивалентность которых оригинальным препаратам доказана. Например, в исследовании по биоэквивалентности оригинального и генерического розувастатина (Роксера) производства KRKA показано отсутствие различий между этими препаратами в фармакокинетических параметрах. Эти данные, а также тот факт, что производство Роксера осуществляется с использованием собственных инновационных процессов синтеза внушает доверие к производителю и, соответственно, – к препарату.

Профессор М.И. Лутай привел результаты собственного исследования, посвященного изучению эффектов статинотерапии у пациентов с ИБС после коронарного стентирования. В исследовании показано выраженное снижение ХС ЛПНП при применении Роксера в средней дозе 12,2 мг/сут через 2 мес терапии, что подтверждает наличие выраженного и быстрого гиполипидемического действия у этого препарата.

**Сегодня на украинском рынке розувастатин (Роксера) доступен в дозировках 15 и 30 мг. Применение розувастатина в дозе 15 мг приводит к снижению ХС ЛПНП на 49%, и практически позволяет достичь цели лечения у большинства пациентов очень высокого риска в соответствии с одним из критериев ESC 2011 (снижение ХС ЛПНП на 50%). Для врачей будет интересна новая доза розувастатина 30 мг, которая позволит сделать гиполипидемическую терапию более эффективной по сравнению со стандартной дозой 20 мг и одновременно избежать назначения максимальной дозы препарата – 40 мг. Это удачная доза для многих пациентов с ИБС и очень высоким СС-риском. Ее применение поможет сократить частоту коррекции дозировок статина и, следовательно, будет способствовать сохранению приверженности больных к длительному лечению. Таким образом, появление розувастатина в новых дозах 15 и 30 мг (Роксера, KRKA) предоставляет новые возможности для лечения ИБС и профилактики СС-осложнений.**

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3