

Лечение статинами: как объединить эффективность, безопасность и доступность?

Необходимость применения статинов у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых (СС) осложнений сегодня не вызывает сомнений. В международных руководствах статины рекомендованы к применению для первичной и вторичной СС профилактики, и те изменения, которые произошли в последних версиях европейских и американских рекомендаций, свидетельствуют о том, что позиции статинов в кардиологии все более укрепляются.

Так, в рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/АНА) 2013 г. подчеркивается, что при назначении статинов следует ориентироваться не только на уровень общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), но и на степень СС риска. Согласно этим рекомендациям статины для первичной и вторичной СС профилактики показаны пациентам с клинически манифестирующим атеросклеротическим СС заболеванием, а также большим сахарным диабетом (СД). При этом американские эксперты не акцентируют внимания на целевых уровнях ОХС и ХС ЛПНП – в качестве единственной цели предложено снижение ХС ЛПНП на 50% при проведении вторичной профилактики и у пациентов с исходным уровнем ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л. Для большинства клинических ситуаций в руководстве ACC/АНА предложены высокие дозы статинов (табл.). Европейское общество кардиологов и Европейское общество атеросклероза (ESC/EAS, 2011) ориентируют врачей на достижение значений ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л или их снижение по меньшей мере на 50% при проведении вторичной профилактики, а также при лечении пациентов с СД в сочетании с другими факторами риска или повреждением органов-мишеней. Для первичной профилактики целевыми являются значения ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (кроме больных с СД и дополнительными факторами риска).

Таблица. Рекомендации ACC/АНА по гиполипидемической терапии	
	ACC/АНА (2013)
Вторичная профилактика	Высокие дозы статинов. Если снижение ХС ЛПНП на 50% невозможно, то может быть рассмотрен вопрос о назначении комбинации гиполипидемических препаратов
Непереносимость статинов при вторичной профилактике	Умеренная или низкая доза статинов, рассмотреть вопрос о назначении комбинированной терапии
Первичная профилактика при уровне ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л	Высокие дозы статинов, направленные на снижение уровня ХС ЛПНП по меньшей мере на 50%. Если это невозможно, рассмотреть вопрос о назначении комбинированной терапии
Первичная профилактика при СД	При СД с высоким риском: высокая интенсивность терапии статинами. При СД с низким риском: умеренная интенсивность терапии статинами
Первичная профилактика. Высокий риск	Суммарный риск осложнений >7,5%: умеренная и высокая интенсивность терапии статинами. Риск СС событий 5-7,5%: умеренная интенсивность терапии статинами

О том, какие рекомендации – европейские (по-прежнему нацеливающие врача на достижение целевых уровней липидов) или американские – более удобны для использования в повседневной клинической практике, можно дискутировать. Но неоспоримым является тот факт, что интенсивная терапия статинами сегодня является предпочтительной тактикой в лечении пациентов высокого и очень высокого риска.

Это убеждение основано на результатах последних исследований и метаанализов, которые показали, что применение современных статинов в высоких дозах не только наиболее эффективно в снижении СС риска, но и безопасно. Согласно результатам метаанализа 26 рандомизированных клинических исследований с участием 170 тыс. пациентов, принимавших статины в разных дозах с целью первичной и вторичной СС профилактики, интенсивные режимы терапии статинами более эффективны по сравнению с лечением низкими и умеренными дозами. В этом же метаанализе было показано, что дополнительное снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л, начиная с любого исходного уровня, является безопасным и приводит к ежегодному уменьшению риска тяжелых осложнений СС заболеваний – ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, потребности в реваскуляризации миокарда на 20% (Lancet, 2010). Полученные результаты позволяют предположить, что дальнейшее снижение ХС ЛПНП на 2-3 ммоль/л может приводить к уменьшению риска развития СС заболеваний примерно на 40-50% (Гилярвский С.Р., 2011).

Статины сегодня рассматриваются как одни из наиболее безопасных препаратов, применяемых в кардиологии. Побочные эффекты со стороны мышечной системы на фоне приема статинов развиваются чрезвычайно редко: миопатии в среднем возникают в одном случае на 10 тыс. пролеченных пациентов, рабдомиолиз – в одном случае на миллион. Что касается риска развития СД, то это действительно относится к классовым эффектам статинов, не зависящим от гидро- или липофильности статина или типа метаболизма. Однако на сегодня существует четкая установка, что у больных высокого и очень высокого риска польза от применения статинов намного превышает риск развития СД. Поэтому при существовании высокой вероятности возникновения СД правильной тактикой является не отказ от применения статинов, а осуществление мониторинга уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

В настоящее время не используется термин «гепатотоксичность» при обсуждении влияния статинов на функцию печени. Статины применяются при неалкогольной жировой болезни печени, не противопоказаны пациентам с хроническим гепатитом С, снижают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Острая печеночная недостаточность при приеме статинов – крайне редкая ситуация. Повышение уровня печеночных ферментов на фоне лечения статинами, которого так часто опасаются украинские врачи, чаще всего носит транзиторный характер и не является показанием к полной отмене статинов. При клинически значимом увеличении уровня печеночных ферментов достаточно снизить дозу статина или временно прекратить прием препарата.

Однако широкое внедрение стратегии интенсивной терапии статинами в Украине затруднено, что в значительной степени обусловлено консервативными взглядами большинства врачей, их опасениями, связанными с риском развития побочных эффектов статинов. Таким образом, статины часто назначаются пациентам высокого и очень высокого риска в неадекватных дозах, и врачи недостаточно настойчивы в своих попытках убедить больных в необходимости длительного приема этих жизненно важных препаратов. Между тем правильный выбор препарата поможет обеспечить не только эффективное снижение уровня ХС ЛПНП до рекомендуемых значений, но и безопасность терапии.

Розувастатин – один из современных статинов, обладающих не только выраженным гиполипидемическим эффектом, но и хорошо изученным благоприятным профилем безопасности. За 13 лет применения розувастатина в рандомизированных исследованиях и клинической практике доказаны его хорошая переносимость и безопасность при использовании в максимальной дозе 40 мг/сут, а также способность значимо снижать уровень ХС ЛПНП (до 63%) в дозах 5-40 мг/сут. Молекула розувастатина гидрофильна и, следовательно, более селективна по отношению к гепатоцитам, чем к другим тканям. Кроме того, розувастатин оказывает существенно меньшее влияние на синтез холестерина в миоцитах скелетных мышц по сравнению с липофильными аторвастатином, симвастатином и церивастатином, что позволяет считать розувастатин потенциально более безопасным по сравнению с другими препаратами из группы статинов (Затейщиков Д.А., 2004).

Программа клинических испытаний розувастатина GALAXY включает несколько десятков исследований по изучению влияния препарата на липидный спектр, маркеры воспаления и атеросклеротического поражения сосудов, качественные и количественные характеристики атеросклеротических бляшек в сонных и коронарных артериях в различных популяциях больных. В ходе проекта GALAXY и других исследованиях показана не только эффективность розувастатина в снижении риска развития СС осложнений у разных категорий пациентов, но и его высокая безопасность, в том числе при использовании в максимальной дозе.

Убедительные данные по долгосрочной (18-24 мес) безопасности розувастатина в дозе 40 мг/сут получены в регрессионных исследованиях. В исследовании ASTEROID более 500 пациентов принимали розувастатин в течение 2 лет. На протяжении этого периода более чем трехкратное превышение верхней границы нормы (ВГН) уровней фермента аланинаминотрансферазы было отмечено только у 0,2% больных, а бессимптомное пятикратное повышение ВГН уровня креатинфосфокиназы – у 1,2%. В ходе исследования не выявлено ни одного случая миопатии и рабдомиолиза – осложнений, которых часто опасаются украинские врачи.

Следует помнить, что незначительные случаи рабдомиолиза на фоне лечения статинами были связаны

с препаратами, которые метаболизируются преимущественно с участием изоформы CYP3A4 цитохрома P450 – ловастатином, симвастатином и аторвастатином. Препараты, метаболизируемые преимущественно другими изоформами цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19), в том числе розувастатин, характеризуются улучшенной переносимостью.

Розувастатин был одобрен к применению в США после обработки информации в отношении 12 тыс. пациентов, принимавших розувастатин, – в 2 раза больше, чем при регистрации других статинов (W. Insull, 2003). Эксперты Национальной образовательной программы США по холестерину, создающей рекомендации по лечению взрослых, в дополнении к своему Третьему докладу, учитывающему результаты исследований эффективности и безопасности статинов при различных клинических состояниях, сделали вывод о том, что частота развития миопатий (мышечные симптомы + 10-кратное повышение ВГН креатинфосфокиназы) на фоне лечения розувастатином в дозах 10-40 мг/сут не превышает 0,003% случаев. Клинически значимое увеличение уровня аланинаминотрансферазы у больных, принимавших розувастатин в дозах от 10-40 мг/сут, наблюдалось только в 0,2% случаев – такая же частота повышения уровней этого фермента отмечена на фоне терапии аторвастатином, симвастатином и правастатином. При лечении розувастатином не было отмечено ни одного случая развития рабдомиолиза. Авторы аналитической работы сделали вывод, что лечение розувастатином характеризуется наиболее благоприятным соотношением «польза/риск» по сравнению с другими статинами (Brewer H.V., 2003).

Об оптимальном соотношении «польза/риск» при использовании розувастатина свидетельствуют и результаты исследований с участием пациентов с невысоким СС риском. Например, в исследовании JUPITER у здоровых лиц с нормальным уровнем ХС ЛПНП, без факторов риска и с повышенным уровнем С-реактивного белка розувастатин продемонстрировал эффективность в снижении риска СС смерти, инфаркта миокарда, потребности в реваскуляризации миокарда и госпитализаций, связанных с развитием нестабильной стенокардии. При этом частота побочных эффектов у пациентов, принимавших розувастатин, была сопоставимой с группой плацебо.

В еще одном исследовании – METEOR – с участием больных, имеющих гиперхолестеринемию с низким риском ИБС (<10% по Фремингемской шкале 10-летнего риска) и доказанным субклиническим атеросклерозом, терапия розувастатином в течение 2 лет предупреждала увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, являющейся достоверным маркером атеросклеротического поражения сосудов. В группе плацебо было отмечено увеличение ТКИМ.

Недавний сравнительный анализ безопасности розувастатина с другими статинами был проведен в рамках фармакоэпидемиологической программы с использованием национальных баз данных (200 тыс. пациентов-лет). Установлено, что частота случаев развития рабдомиолиза, миопатий, острой почечной и острой печеночной недостаточности на фоне лечения розувастатином не отличалась от таковой при использовании других статинов (Rodriguez G., Herings R., Johansson S., 2010).

В настоящее время предпочтительными препаратами для проведения интенсивной гиполипидемической терапии считаются розувастатин и аторвастатин. Что касается симвастатина, то этот препарат рекомендован FDA для использования в максимальной дозе 80 мг/сут только у пациентов, которым уже назначали такую дозу без развития побочных эффектов, что связано с получением данных о повышении риска развития миопатий на фоне применения этого препарата. В остальных случаях рекомендовано назначение симвастатина в низких и умеренных дозах.

Таким образом, розувастатин – препарат выбора для ведения большинства пациентов высокого и очень высокого риска, у которых необходимо обеспечить выраженный гиполипидемический эффект и безопасность лечения. Не менее важным моментом является доступность терапии качественным, эффективным и безопасным статином. Для этого врач может рекомендовать больному генерический препарат, производитель которого вызывает доверие и хорошо известен в нашей стране. Розувастатин Сандоз® – именно такой препарат, и благодаря программе увеличения доступности лекарственных средств, осуществляемой компанией «Сандоз», цена на него сегодня снижена на 30%. Этот шаг – свидетельство социальной ответственности компании-производителя, стремящейся к обеспечению доступности качественной медицинской помощи для всех слоев населения Украины.

Подготовила Наталья Очеретная

33