



Многоликий атеросклероз,

13 февраля в рамках Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология-2007» состоялся спутниковый симпозиум компании «Фармстандарт» – «Многоликий атеросклероз, или пришло время снять маску?!». Председательствовал на симпозиуме академик РАМН Р.Г. Оганов, с докладами выступили профессор М.В. Журавлева, профессор М.Г. Бубнова, профессор А.П. Баранов, профессор А.Л. Верткин.



МНОГОЛИКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ, РЕАЛИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ



Р.Г. Оганов,

академик РАМН, профессор
директор ГНИЦ профилактической медицины

Атеросклероз является ведущей причиной смертности и инвалидизации при сердечно-сосудистых заболеваниях. Хорошо известно, что локализация атеросклеротического поражения сосудов определяет клиническую картину заболевания. Атеросклероз действительно многолик: это и ишемическая болезнь

сердца, и инсульт, и перемежающаяся хромота, и другие состояния.

Атеротромбоз является ведущей причиной смерти в мире и обгоняет инфекционные заболевания, травмы, злокачественный новообразования. Чем больше областей поражено атеросклерозом, тем хуже прогноз. Если присутствует только ИБС – смертность составляет 5%, если ИБС сочетается с поражением центральной нервной системы, т.е. с мозговым инсультом, частота смертельных исходов увеличивается до 10%, если ИБС сочетается с периферическим атеросклерозом – до 13%, а при наличии атеросклероза всех трех локализаций смертность достигает 17%. По сравнению со здоровым человеком, пациент с ССЗ в анамнезе проживет на 7,5 лет меньше, если в прошлом был инфаркт миокарда – на 9,2 года меньше, а если мозговой инсульт – на 12 лет меньше, а в среднем у больных старше 60 лет атеросклероз сокращает продолжительность жизни на 8-12 лет. Чем старше человек, тем выше риск появления периферического атеросклероза, в возрасте 75-79 лет он составляет 20-30%. Индекс «голень-плечо» (ИГП) индекса является достоверным предикто-

ром развития сердечно-сосудистых событий, люди с низким ИГП имеют повышенный риск развития ОИМ и мозгового инсульта. Этот индекс можно измерять в любой поликлинике, однако, несмотря на удобство и информативность, он практически не используется.

При наличии атеросклеротических поражении или при высоком риске их развития только совместные усилия врача и пациента могут улучшить отдаленный прогноз. Однако далеко не всегда врачи используют весь диагностический и лечебный арсенал, а пациенты зачастую не осознают необходимость изменения образа жизни и регулярного приема лекарственных средств. Крупное европейское исследование показывает, что даже у пациентов с верифицированными ССЗ уровень модифицируемых факторов риска остается очень высоким: 23% пациентов продолжают курить, 27% имеют повышенный индекс массы тела. Наиболее эффективные средства для лечения атеросклероза – статины – назначаются всего лишь в 10,6% случаев. Все вышесказанное подчеркивает актуальность проблемы, затронутой в рамках симпозиума.

или пришло время снять маску

ФАРМАКОТЕРАПИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ИЛИ ЧТО СКРЫВАЕТ МАСКА?

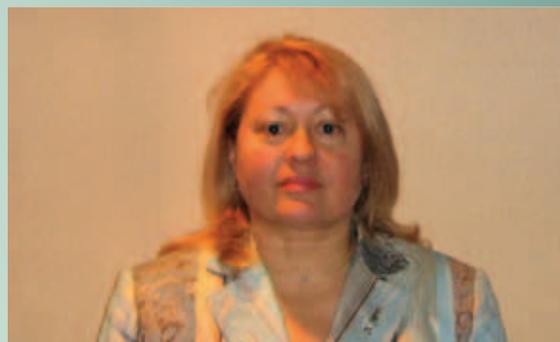
Мне бы хотелось вам рассказать об арсенале лекарственных средств, которым располагает сегодня врач. С одной стороны, широкий выбор лекарств – это несомненный плюс, а с другой – это накладывает огромную ответственность на врача. В этой связи хочется напомнить слова Вотчала, который еще в прошлом веке сказал: «Мы живем в век безопасной хирургии и опасной терапии». Эта проблема актуальна не только для нашей страны, эксперты ВОЗ в 2006 году заключили, что проблема безопасности и эффективности лекарственных средств становится все более актуальной во всем мире, поскольку это в первую очередь связано с внедрением большого числа препаратов в медицинскую практику. Кардиология в сфере внедрения лекарственных средств занимает одну из трех лидирующих позиций наряду с противомикробными и онкологическими препаратами. До 60% назначаемых лекарственных средств – из спектра кардиологических.

В чем же заключается российский рецепт «здорового сердца»? При анализе продаж сердечно-сосудистых препаратов мы видим, что одно из первых мест уверенно занимает хорошо известный, но не соответствующий никаким принципам доказательной медицины Капилар. Реклама этого препарата обещает такие эффекты, которые ни один врач не может обещать пациенту при использовании самых эффективных лекарственных средств. Вместо действительно эффективных лекарственных препаратов пациент выбирает БАД. Это очень распространенное и очень опасное явление подмены эффективного лечения широко рекламируемые БАДами. На графиках мы видим частоту назначения статинов, кото-

рая не может нас удовлетворить, но она все же имеет положительную динамику. Симвастатин, наиболее назначаемый статин, тем не менее, отстает от Капилара. Стационары только недавно начали назначать статины, в основном, назначение идет через поликлиническую сеть. Практически всем нуждающимся на сегодняшний день программа ДЛО позволяет назначить статины, но не все пациенты их получают.

При всем многообразии лекарственных средств на первое место для клинициста выходит проблема взаимодействия лекарственных средств. В современных условиях практически нет пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые бы получали монотерапию. Взаимодействие лекарственных препаратов может приводить к разнообразным нежелательным фармакологическим реакциям. Предсказать возможные неблагоприятные взаимодействия достаточно легко, если внимательно ознакомиться с инструкцией. Назначая несколько лекарственных препаратов, врач должен обратить особое внимание на раздел инструкции «взаимодействие с другими лекарственными препаратами», уточнить пути метаболизма и влияние на систему цитохромов P450.

Длительная дискуссия о том, что назначать – оригинальный препарат или дженерик – должна закончиться тем, что мы должны назначать эффективный, безопасный и качественный препарат и не важно – дженерический он или оригинальный. Если врач назначает более дорогой препарат, он должен прогнозировать его в тех дозах, которые необходимы и так долго, как это необходимо. До 70% лекарственных средств, назначаемых в США, являются хо-

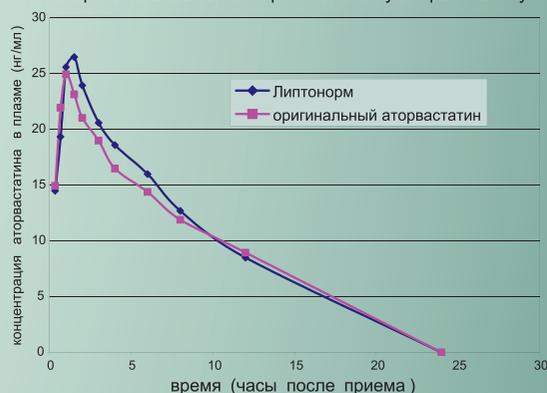


М.В. Журавлева,
д.м.н., профессор, НЦ экспертизы средств
медицинского применения Росздравнадзора

рошими, качественными дженерическими препаратами.

На нашей кафедре проходил испытание препарат Липтонорм, компании «Фармстандарт». Это исследование проведено на 18 здоровых добровольцах, изучались концентрационные кривые оригинального и воспроизведенного препарата, – это классическая схема, которая используется во все мире. Результаты исследования показали, что препарат Липтонорм является биоэквивалентным оригинальному аторвастатину (см. рисунок 1).

Липтонорм биоэквивалентен оригинальному аторвастатину*



* Проблемная лаборатория по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН, Москва, 2004г.

Рисунок 1.

СТАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА: НУЖНА ЛИ МАСКА?



М.Г. Бубнова,
д.м.н., профессор
НИЦ профилактической медицины

Для врача инсульт – это в некоторой степени проявление бессилия медицины. Каждые 53 секунды кто-то переносит инсульт и каждые 3 минуты кто-то умирает от этого заболевания. 33% пациентов становятся инвалидами.

К факторам риска относятся артериальная гипертензия, сердечная аритмия, ожирение, сахарный диабет. Первые клинические исследования не показали, что повышенный уровень холестерина напрямую связан с высоким риском развития инсульта. Но в этих исследованиях не учитывалась гетерогенность типов инсульта. Акцент был сделан на определение частоты фатальных мозговых инсультов.

Сейчас доказано, что статины эффективны для профилактики первичного инсульта у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых исходов. Это больше со стабильной стенокардией, причем пациенты, которые имеют как высокий уровень холестерина в крови, так и низкий уровень. Более того, это больные с ОКС, сахарным диабетом II типа, больные с артериальной гипертензией и больные, которые имеют дополнительные факторы риска. Но при этом речь идет именно об ишемическом нефатальном инсульте. В исследовании было показано, что статины не увеличивают риск развития геморрагического инсульта, но и не снижают его, более того, в этих исследованиях не было получено доказательств, что стати-

ны как-то могут влиять на риск развития фатального инсульта.

Почему статины способны оказывать такие благоприятные эффекты в плане профилактики мозговых инсультов? Это связано с плейотропными свойствами статинов, помимо своего главного свойства – снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности – они способны влиять на другие факторы, и главное, они способны улучшать функцию эндотелия, уменьшать агрегацию тромбоцитов. Очень важно, что они способны оказывать влияние непосредственно на саму бляшку, уменьшая в ней процессы воспаления, а такая бляшка, как правило, не разрывается. Доказано, что назначение статинов снижает потребность в оперативных вмешательствах. Статины способны приостанавливать развитие атеросклероза и вызывать его регресс. Но до 2006 года оставался открытым вопрос: «могут ли статины предотвращать риск развития повторного ишемического инсульта и способны ли они предотвращать риск развития фатального инсульта?» В конце 2006 года были наконец-то получены ответы. Это исследование было задумано с целью определить эффективность статинов в профилактике вторичного инсульта в группе пациентов, которые уже перенесли мозговую сосудистую катастрофу. Проводилось рандомизированное исследование, в которое была включена группа пациентов, получавших препарат аторвастатин, его максимальная доза – 80 мг. Вторая группа была контрольной. При помощи статинов удавалось значительно снизить уровень липопротеинов низкой плотности в крови, и разница между группами составляла 1,4 ммоль/литр. Снижалась частота развития фатального, нефатального инсульта, но очень важно, что снижался риск фатального инсульта практически у каждого второго пациента, на треть уменьшался риск транзиторной ишемической атаки, которая предшествует развитию мозгового инсульта, активно снижался риск ишемического инсульта (см. рисунок 2).

В исследовании был затронут вопрос, как статины влияют на клинику острого инсульта, на клиническую картину. Первый анализ показал, что у тех пациентов, которые в течение месяца до развития инсульта не принимали статинов, отмеча-

лось более тяжелое течение инсульта по сравнению с теми пациентами, которые имели высокую приверженность к терапии и принимали аторвастатин постоянно (см. рисунок 3). Очень часто у лиц с мозговыми нарушениями имеется высокий риск развития коронарных событий. Назначение аторвастатина в высокой дозе снижает риск развития инфаркта миокарда, любого коронарного события. Кому назначать статины для профилактики инсульта и транзиторной ишемической атаки? Ответ звучит так: статины показаны всем пациентам высокого сердечно-сосудистого риска для профилактики первичного инсульта ТИА, а также терапии статинами подлежат пациенты с ишемическими инсультами и те пациенты, которые имеют в анамнезе транзиторные ишемические атаки для профилактики вторичного инсульта. Терапия статинами должна быть интенсивной, она должна назначаться рано, обязательно быть адекватной и многолетней. Началом профилактики вторичного инсульта является момент выписки пациента из клиники.

SPARCL: снижение риска коронарных событий

Более половины пациентов с ТИА инсультом на фоне церебрального атеросклероза страдают скрытой ИБС.

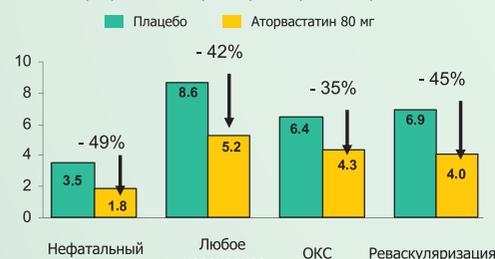


Рисунок 2.

Amarenco, P. et al. 2006

SPARCL: влияние на клиническое течение острого инсульта (первые данные)

Прием последней дозы Аторвастатина до развития повторного мозгового инсульта



Рисунок 3.

Goldstein LB 2006

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Уже несколько лет Россия живет в ситуации «русского креста», когда смертность превышает рождаемость, но мы надеемся, что общими усилиями нам удастся их нее выйти.

Что из себя сегодня представляет пожилой российский пациент? Чаще всего, это человек, у которого помимо артериальной гипертензии, нарушенной толерантности к глюкозе уже есть атеросклероз и его многочисленные проявления. Современная наука пытается ответить на вопрос: «кто виноват и каковы причины атеросклероза». Современная медицина пытается ответить на вопрос: «что делать и как его лечить?» Мои коллеги уже представили свои доклады по вопросам распространенности и лечения, клиническим проявлениям атеросклероза при церебральной локализации. Темой моего выступления будет коронарная локализация атеросклероза, а именно – острый коронарный синдром.

Ежедневно по этому состоянию в России происходит 25 000 вызовов скорой помощи в сутки. Болезнь часто заканчивается смертью из-за того, что время упущено на профилактику этого состояния или квалифицированную терапию, когда оно уже развилось. В основе атеросклеротического процесса лежит прогрессирование атеросклеротической бляшки, и ведущую роль в нестабильности атеросклеротической бляшки играет воспаление. Это воспаление можно косвенно оценить по уровню С-реактивного протеина, именно он является главным маркером этого патологического процесса.

Что же сегодня является аксиомой в лечении атеросклероза? Прежде всего, признавая важную роль воспаления в патогенезе развития атеросклероза, уделяется большое значение плейотропным и противовоспалительным эффектам статинов. Совершенно понятно, что чем раньше начата терапия, тем лучше исходы. Сегодня гиполипидемическая терапия статинами вошла в стандарты, но при этом недостаточно просто назначить статины и ждать немедленного эффекта. Очевидно, что необходимо назначать адекватные дозы препаратов, обязательно конт-

ролировать прием лекарств пациентами. Сегодня статины для атеросклероза – то же самое, чем был пенициллин для инфекционных болезней. Только одна таблетка не спасает, как один укол пенициллина спасал от пневмонии на заре его применения.

Нужно перевести пациента на длительное, скорее всего, пожизненное применение статинов. Следует также учитывать и высокую стоимость оригинальных статинов, что ограничивает их применение. В настоящее время на рынке появились более доступные по стоимости статины-генерики.

Липтонорм – генерический аторвастатин, производимой компанией «Фармстандарт», широко используется у пациентов с атерогенной дислипидемией. Фармакокинетические исследования, выполненные в Проблемной лаборатории по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН, показали, что динамика концентрации аторвастатина в плазме крови при приеме Липтонорма соответствует таковой оригинального препарата, т.е. препараты биоэквиваленты.

В перекрестном исследовании (Оганов Р.Г., Аронов Д.М. и соавт., 2006) сравнивались эффективные и безопасность оригинального аторвастатина и Липтонорма у больных ИБС с атерогенной дислипидемией. Было показано, что после 3 месяцев терапии достоверное снижение атерогенных фракций липидов отмечалось в обеих группах. При этом различий между группами не наблюдалось, т.е. Липтонорм не отличался по клинической эффективности от оригинального препарата. В обеих группах нежелательные эффекты были редки и не приводили к отмене приема препаратов. Таким образом, Липтонорм является терапевтически эквивалентным оригинальному аторвастатину.

В настоящее время нами проводится исследование, в которое включили пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и назначали им большие дозы статинов (80 мг/сут.) на фоне стандартной терапии в первые 72 часа после развития ОКС при отсутствии противопоказаний к приему статинов. Эффект лечения



А.Л. Верткин,
д.м.н., профессор
МГМСУ, Москва

оценивается по частоте развития кардиоваскулярных осложнений в течение 6 месяцев, влиянию на показатели липидов крови и маркеры воспаления, в частности СРБ. На данный момент включено 27 человек. Предварительные данные о шестинедельном приеме Липтонорма показали хорошую эффективность и переносимость препарата. Практически у всех пациентов на фоне приема Липтонорма достоверно снизился уровень С-реактивного белка и холестерина в липопротеинах низкой плотности. Нежелательных эффектов при применении Липтонорма зарегистрировано не было.

Все мы – кардиологи, терапевты и врачи «скорой помощи» – должны помнить, что атеросклероз, независимо от его «маски», является очень коварным и смертельно опасным заболеванием. Пришло время не только снять маски, но и начать реально помогать больным, назначать препараты с доказанной эффективностью, образовывать пациентов, их родственников. Пора уже расстаться с «русским крестом» и обеспечить нашим пациентам достойную старость, без атеросклероза.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА



А.П. Баранов,
д.м.н., профессор РГМУ, Москва

Периферический атеросклероз, в частности облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, является очень важной чертой проявления атеросклероза в целом. Большая часть этих пациентов отдана под наблюдение и лечение хирургам. Терапевтическая помощь этим больным нужна пожизненно в силу особенностей и возможностей той медикаментозной коррекции, которыми располагает современная терапия. Распространенность облитерирующего атеросклероза достаточно высока. Около 20 % всех заболеваний сердечно-сосудистой системы относится именно к поражениям периферических отделов. Было проведено большое количество исследований, показывающих достаточный уровень распространенности этого заболевания, и с учетом классических факторов риска оказалось, что треть из всех обследованных пациентов страдают поражением периферических отделов кровеносной системы. С возрастом резко, по экспоненте, возрастает распространенность облитерирующего атеросклероза. Независимые факторы риска: сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Атеросклероз нижних конечностей достаточно распространен у этой группы больных, встречается в 2-4 раза чаще. Динамика клинических проявлений различна, но примерно у половины заболевание отличается латентным течением, часть этих больных имеет стертую форму болезни, только у 10-35% пациентов развивается классическая перемежающаяся хромота, а критическая ишемия составляет 1-2%. Кривые выживаемости свидетельствуют о том, что латентное течение характеризуется минимальными клиническими проявлениями, симптоматически выраженное проявление этого заболевания вместе с критической ишемией между собой достаточно близко соотносятся и дают достаточно высокий процент смертности. Таким образом, облитерирующий атеросклероз остается проблемой, кото-

рая существует на стыке компетенции терапевта и хирурга.

Измерение индекса «лодыжка-плечо» – это довольно простая, низкочастотная методика, которая позволяет как устанавливать диагноз, так и выделять пациентов с высоким риском ишемических событий. Основные цели терапии ОАНК: улучшение способности к ходьбе, профилактика прогрессирования доклинической ишемии и ампутации, снижение смертности от ИМ, инсульта, внезапной коронарной смерти, снижение риска нефатальных ИМ и ОНМК.

Снижение уровня холестерина на 1 ммоль вызывает снижение частоты сосудистых событий на 20%. Это известные данные, которые заставляют оценивать коррекцию липидного обмена у таких пациентов как обязательный элемент. Таким образом, назначение статинов показано всем пациентам с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей для достижения вышеуказанных целей лечения.

Есть много исследований по влиянию аторвастатина на течение атеросклероза нижних конечностей. Доказан положительный эффект применения аторвастатина пациентами с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в дозе 80 мг в сутки в течение 12 месяцев применения. Проводятся рандомизированные исследования, которые пока не окончены, где также исследуются вопросы использования статинов у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.

Результаты собственного исследования. Нами проведено открытое, контролируемое, рандомизированное исследование, в котором сравнивалась эффективность и безопасность возможных вариантов комплексной амбулаторной терапии с применением отечественного аторвастатина Липтонорма, производимого компанией «Фармстандарт». В исследовании прием Липтонорма® на фоне стандартной терапии аспирином 125 мг в сутки сравнивался со стандартной терапией аспирином 125 мг однократно в течение 6 месяцев у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и дислипидемией. В группах больных были представлены больные с признаками хронической артериальной недостаточности 1,2 степени. Подбор дозы Липтонорма, в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП, производился на 2-й, 4-й, 8-й неделе.

Достаточно интересными представляются, на наш взгляд, результаты функциональной оценки способности пациентов к ходьбе с использованием тредмил-теста. Использовался модифицированный протокол Гарднер-Скиннер со ступенчато возрастающей нагрузкой.

В группе пациентов, получающей Липтонорм, достигнуто достоверное увеличение безболевого и максимальной дистанции ходьбы практически в 2,5 раза.

В контрольной группе отмечена тенденция к увеличению дистанции безболевого и максимальной дистанции ходьбы, однако данные изменения не

были достоверными по сравнению с исходными данными (см. рисунок 4).

Целью использования аторвастатина (Липтонорма) являлась стабилизация атеросклеротической бляшки и, как следствие, нормализация кровообращения в нижних конечностях. В связи с этим использовались не только гипохолестеринемические свойства статина, но и другие плейотропные эффекты, в частности, изменение уровня интерлейкина-1-бета, который достиг практически референтных значений, в то время как в контрольной группе эти показатели не отличались от исходных.

C-реактивный протеин снизился даже ниже референтных значений, в контроле показатели оставались высокими, что демонстрирует хороший противовоспалительный потенциал применения статинов.

Адекватный подбор дозировки Липтонорма у пациентов с ОАНК и дислипидемией позволяет оптимально контролировать показатели липидного обмена.

Применение Липтонорма в течение 6 месяцев у пациентов с ОАНК приводит к положительным изменениям функционального состояния нижних конечностей в виде увеличения показателей дистанции безболевого и максимальной ходьбы. Липтонорм позволяет эффективно воздействовать на воспалительное звено патогенеза атеросклеротического поражения у пациентов ОАНК, что демонстрируется снижением уровней основных маркеров воспалительной реакции.

Результаты функциональных исследований в группах пациентов

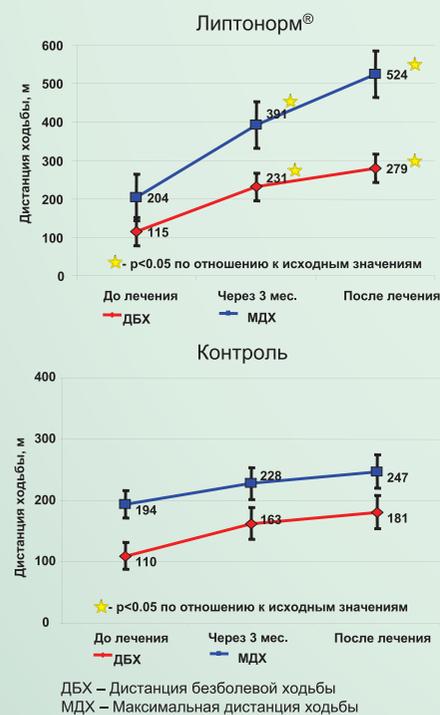


Рисунок 4.

Липтонорм®

Аторвастатин

ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АТОРВАСТАТИН

- ✓ Быстрое и эффективное достижение целевых уровней липидного спектра
- ✓ Хорошая переносимость
- ✓ Удобная упаковка, с эффективным контролем режима дозирования
- ✓ Биоэквивалентен оригинальному аторвастатину
- ✓ Доступная стоимость



ЗАГЛЯНИ В БУДУЩЕ
БЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА