



# Горизонты антиатеросклеротической терапии. Можно ли лечить лучше?

*В рамках сателлитного симпозиума компании «ЭГИС» были представлены современные национальные рекомендации по лечению пациентов с дислипидемией, основным положением которых является оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больного. Согласно новой версии российских рекомендаций, предлагается выделять 4 категории риска развития ССЗ, а тактику ведения больного определять в зависимости от риска ССЗ и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, что позволит выбрать оптимальное лечение в конкретной клинической ситуации. Обсуждались проблемы ведения сложных пациентов с дислипидемией. Говоря о ретроспективе развития статинов, на симпозиуме был сделан акцент на препаратах третьего поколения, которые имеют широкий спектр эффектов, выходящих далеко за рамки только метаболического влияния. Было отмечено, что в ходе широкомасштабной программы клинических исследований розувастатина этот препарат продемонстрировал дальнейшее значимое уменьшение абсолютного сердечно-сосудистого риска. Представлены данные о полной биоэквивалентности дженерика Розулип оригинальному препарату розувастатина.*



Профессор  
Ю.А. Карпов

Открывая симпозиум, д.м.н., профессор Ю.А. КАРПОВ (ФГУ «РКНПК Росздрава»), один из авторов национальных рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики

## Принципы ведения пациента с дислипидемией в соответствии с современными рекомендациями

и лечения атеросклероза», указал наиболее важные новые аспекты терапии, снижающей уровень липидов, а также цели и принципы лечения больных, имеющих дислипидемию (ДЛП), с позиций новой версии российских рекомендаций (V пересмотр), которые были впервые представлены 2 октября 2012 г. на конференции Национального общества по изучению атеросклероза и опубликованы в журнале «Атеросклероз и дислипидемия» № 4, 2012. Подчеркнув своевременность и обоснованность пересмотра рекомендаций, профессор Ю.А. Карпов информировал врачей о возможности ознакомиться с полной версией реко-

мендаций на сайте общества [www.ateroskleroz.ru](http://www.ateroskleroz.ru), а также об издании рекомендаций для практических врачей в удобном карманном формате, где благодаря представленным таблицам можно быстро найти интересующую информацию по целевому уровню холестерина, группе риска, тактике ведения больного в соответствии с новой схемой выявления и лечения больных, имеющих ДЛП. Основополагающим первичным положением новых рекомендаций является оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больного. На первом этапе необходимо выяснить, насколько у больного повышен риск ССЗ.

## Сателлитный симпозиум компании «ЭГИС»

Один из возможных способов это сделать – использовать систему SCORE, учитывающую уровень общего холестерина (ОХС), артериальное давление (АД), возраст, половую принадлежность, факт курения/некурения и позволяющую судить о вероятности развития у больного смертельного исхода, связанного с ССЗ, в ближайшие 10 лет. У мужчин и у курящих по мере увеличения возраста при более высоких уровнях ОХС и АД риск повышается. Риск 10% и выше характеризует лиц, потенциально имеющих самую высокую вероятность неблагоприятного исхода. Профессор Ю.А. Карпов обратил внимание аудитории на то, что систему SCORE рекомендуется использовать для регионов с очень высоким риском развития ССЗ, а Россия как раз входит в группу стран, где риск развития ССЗ очень высок.

Поскольку оценка только уровня ОХС не дает полных сведений об угрозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в последующем, в таблицах SCORE она может дополняться оценкой уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Оправданы исследования некоторых дополнительных лабораторных показателей (уровня холестерина не липопротеинов высокой плотности, липопротеина (а), аполипопротеина В, липопротеин-ассоциированной секреторной фосфолипазы А2, отношения уровня аполипопротеина В к уровню аполипопротеина А и уровня С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом), результаты которых, превышающие оптимальные значения, могут указывать на необходимость дополнительных мероприятий при коррекции ДЛП. Потенциальная вероятность выявления больных с высоким риском ССЗ повышается при использовании неинвазивных инструментальных

методов диагностики субклинического атеросклероза: дуплексного сканирования сонных артерий, оценки жесткости артерий и коронарного кальциевого индекса.

Современные рекомендации предлагают выделять 4 категории риска развития ССЗ: очень высокий, высокий, умеренный и низкий риск. В докладе было подчеркнуто, что к категории очень высокого риска относятся всех больных с ССЗ с клиническими проявлениями. В первую очередь это пациенты, имеющие верифицированный диагноз ишемической болезни сердца (ИБС). Новым является включение в группу очень высокого риска больных хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. Поскольку многие из них будут иметь осложнения в виде инфаркта и инсульта, а не терминальной стадии почечной недостаточности, у них также нужно корректировать ДЛП. К группе очень высокого риска, согласно новым рекомендациям, относятся также больные сахарным диабетом (СД), семейной гиперхолестеринемией, больные с тяжелым течением артериальной гипертензии (АГ), а также все те, кто набрал по шкале SCORE больше 10% предстоящего риска развития ССЗ. Этим больным, соответственно, рекомендуется наиболее агрессивное и активное лечение атеросклероза.

К группе высокого риска относят больных с хотя бы одним выраженным фактором риска (например, АГ с АД больше 180/100 мм рт. ст. или гиперхолестеринемией с уровнем ОХС 7,8 ммоль/л) или лиц, имеющих по шкале SCORE оценку риска от 5%, но меньше 10%. У таких больных применяется активная тактика лечения ДЛП. Умеренный риск ССЗ соответствует оценке по шкале SCORE меньше 4%, но больше 1%. К этой категории относятся пациенты, имеющие ожирение, низкую физическую

активность, повышенные уровни некоторых других дополнительно оцениваемых показателей. К группе низкого риска относят лиц, не имеющих известных факторов риска, определяемых в клинической практике, или с оценкой по шкале SCORE меньше 1%.

Результаты многочисленных исследований показывают, что чем больше при лечении снижается уровень холестерина (ХС), тем лучше для больного. Это относится как к вторичной, так и к первичной профилактике ССЗ. В частности, это было доказано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании розувастатина в рамках первичной профилактики JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)<sup>1</sup>. Сегодня этот принцип положен в основу рекомендаций по коррекции ДЛП. Новые рекомендации включают таблицу, которая определяет тактику ведения больного в зависимости от риска ССЗ и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и позволяет выбрать оптимальное лечение в конкретной клинической ситуации (табл. 1). Профессор Ю.А. Карпов обратил внимание врачей на необходимость сразу назначать липидснижающую терапию всем больным с инфарктом миокарда независимо от уровня ХС ЛПНП. При всех видах лекарственной терапии всегда назначается немедикаментозная профилактика – коррекция таких факторов, как курение, избыточный вес, повышение физической активности. В медикаментозной терапии основной акцент делается на статинах, в меньшей степени – на препаратах – ингибиторах абсорбции холестерина в кишечнике. Характеризуя основные особенности медикаментозной терапии, профессор Ю.А. Карпов выделил использование «оптимальных доз статинов»: доза зависит от того,

<sup>1</sup> Ridker P.M. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. Rationale and design of the JUPITER trial // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 2292.



Таблица 1. Тактика ведения больного в зависимости от риска сердечно-сосудистых заболеваний и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)

Риск (SCORE), %	Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л				
	< 1,8	1,8–2,4	2,5–3,9	4,0–4,8	≥ 4,9
< 1 (низкий)					
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 и < 5 (умеренный)					
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥ 5 и < 10 (высокий)					
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 (очень высокий)					
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

- Лечение не требуется
- Изменить образ жизни
- Изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут
- Изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут. Больным с инфарктом миокарда назначить липидснижающую терапию вне зависимости от уровня ХС ЛПНП
- Изменить образ жизни и сразу назначить липидснижающую терапию

каким был исходный уровень ХС, до какого уровня необходимо снизить ХС и какова клиническая ситуация риска у данного пациента. Потенциально нужно иметь в виду, что терапии статинами может оказаться недостаточно, поэтому необходимо помнить о возможности комбинированной лекарственной терапии. Важнейшей постулат рекомендаций в плане медикаментозного лечения ДЛП – достижение и длительное поддержание целевого уровня ХС ЛПНП. В новых рекомендациях четко очерчена тактика контроля уровня липидов, трансаминаз и креатинфосфокиназы при лечении статинами. «Контролировать липиды следует дважды перед началом терапии с интервалом 1–2 недели, за исключением ситуаций, требующих немедленного назначения статинов (острый коронарный синдром (ОКС)); в интервале от 1 до 3 месяцев после начала терапии и с таким же интервалом всякий раз, когда вы изменили режим терапии, и 1 раз в год, если вы достигли целевого уровня ХС ЛПНП», – уточнил профессор Ю.А. Карпов.

В рекомендациях представлены таблицы, определяющие тактику коррекции ДЛП в особых группах пациентов, например у пациентов

пожилого возраста, у больных СД. «Хотя пациентам пожилого возраста показано применение статинов по тем же показаниям, что и пациентам молодого возраста, в связи с особенностями организма пожилого человека мы всегда используем меньшие дозы, титруем дозы и более строго подходим к назначению статинов, – подчеркнул профессор Ю.А. Карпов. – У больных СД 1 типа с микроальбуминурией статины показаны независимо от исходной концентрации ХС ЛПНП, поскольку у таких пациентов очень высоки риски развития сердечно-сосудистых осложнений. У больных СД 2 типа с ССЗ или хроническим заболеванием почек старше 40 лет целевой уровень ХС ЛПНП должен быть менее 1,8 ммоль/л; а если признаки ССЗ отсутствуют, уровень ХС ЛПНП должен быть менее 2,5 ммоль/л. У лиц с хронической болезнью почек терапию статинами применяют с целью достижения очень жестких показателей ХС ЛПНП – меньше 1,8 ммоль/л, как и для больных с ИБС».

В настоящее время статины рекомендуются всем пациентам с высоким риском развития инсульта, всем перенесшим ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку и не рекомендуются

больным, перенесшим геморрагический инсульт. Статины могут замедлять темп прогрессирования атеросклероза сонных артерий и показаны больным с атеросклерозом периферических артерий. Касаясь проблемы гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, профессор Ю.А. Карпов выделил ситуации, когда подозревается это заболевание, и подчеркнул необходимость лечения статинами в высоких дозах, нередко в комбинации с эзетимибом. Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии – это абсолютное показание для экстракорпорального лечения, а при гетерозиготной форме такое лечение показано в случае тяжелого течения и недостаточного эффекта от проводимой медикаментозной терапии.

В заключение доклада профессор Ю.А. Карпов отметил, что нарушение липидного обмена является одним из важнейших факторов риска развития и прогрессирования ССЗ. Именно поэтому своевременная и правильная диагностика ДЛП – это необходимый компонент рациональной профилактики и терапии атеросклероза в разных группах больных, а степень агрессивности лечения должна определяться выраженностью сердечно-сосудистого риска.

Статины вчера, сегодня, завтра

В своем докладе д.м.н., профессор В.И. ПОДЗОЛКОВ, заведующий кафедрой факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, проанализировал роль статинов в профилактике и лечении заболеваний, связанных с атеротромбозом, рассмотрев применение этой группы препаратов в историческом аспекте, в настоящее время и в перспективе. Начиная свое выступление, он констатировал, что статины – это совершенно особое лекарство, то самое «чудо» в медицине, дарованное человечеству, с помощью которого можно добиться снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, связанной с атеротромбозом. У больных старше 60 лет атеротромбоз укорачивает продолжительность жизни примерно на 8–12 лет<sup>2</sup>. «В связи с высоким уровнем ССЗ в России, и особенно инсульта, для нас очень важен опыт тех стран, где широкое применение статинов сопровождалось значительным снижением частоты сердечно-сосудистых событий, – подчеркнул профессор В.И. Подзолков. – Но, к сожалению, в нашей стране очень мало больных регулярно принимают статины». На сегодняшний день известно уже три поколения статинов: ловастатин, правастатин, симвастатин (ферментация грибов); флувастатин (синтетический, но рацемический); аторвастатин, церивастатин, розувастатин (синтетические, чистые энантиомеры). Говоря о новейших статинах – препаратах третьего поколения, профессор В.И. Подзолков сделал акцент на том, что сегодня антисклеротическое действие статинов – это отнюдь не только снижение уровня ОХС, или снижение уровня ХС ЛПНП,

или повышение уровня ХС ЛПВП, а огромный спектр эффектов, выходящих далеко за рамки только метаболического влияния. Это улучшение эндотелиальной функции, которую сегодня считают краеугольным камнем развития заболеваний сердца и сосудов; это и влияние на гемокоагуляцию, на гемореологические свойства, уменьшение провоспалительных стимулов, что является значимым в борьбе с атеросклерозом. Сегодня стало аксиомой, что высокий уровень С-реактивного белка является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, который может быть включен в ранжирование уровня сердечно-сосудистого риска. В комбинации с ХС ЛПНП это два компонента, которые дополняют друг друга как биомаркеры для выявления повышенного риска ССЗ. Еще один новый факт: статины способны регулировать активность различных ионных каналов, в частности, вмешиваются в объем-регулируемые хлоридные каналы, а это один из моментов, который влияет на клеточную пролиферацию и, возможно, на моделирование сосудов головного мозга. Установлено, что лечение статином способно стабилизировать атеросклеротические бляшки, предупреждать их прогрессирование и даже вызывать регрессию. Новые сведения позволяют посмотреть на этот класс препаратов под другим углом зрения. «Мы живем в эпоху доказательной медицины, и в том, что касается лечения статинами, должны опираться на результаты исследований с твердыми клиническими точками», – сказал профессор В.И. Подзолков. По его мнению, уровень базы доказательности ис-

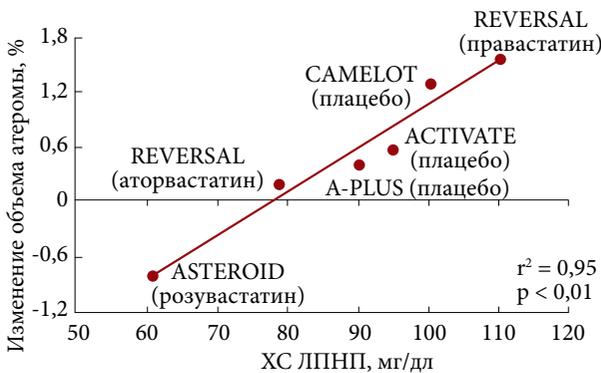


Профессор В.И. Подзолков

следований статинов – это один из лучших на сегодняшний день примеров изученности класса препаратов. Можно назвать классическими скандинавское исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) и исследование HPS (Heart Protection Study), благодаря которым статины стали широко применяться в мире. В скандинавском исследовании 4S установлено, что при лечении симвастатином общая смертность уменьшалась на 30%, основные коронарные осложнения – на 34%, коронарная смерть – на 42%, сердечно-сосудистая смертность – на 35%<sup>3</sup>. По результатам этих двух исследований статины стали одним из важнейших инструментов в арсенале кардиологов в США и Европе. Хорошая доказательная база, полученная в ходе широкомасштабной программы клинических исследований розувастатина GALAXY («Галактика»), включавшей 29 исследований, в которые вошли более 170 тыс. пациентов, продемонстрировала дальнейшее значимое уменьшение абсолютного сердечно-сосудистого риска при лечении розувастатином. В каких ситуациях лучше применить тот или иной статин? Стоит

<sup>2</sup> Peeters A., Mamun A.A., Willekens F., Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort // Eur. Heart J. 2002. Vol. 23. № 6. P. 458–466.

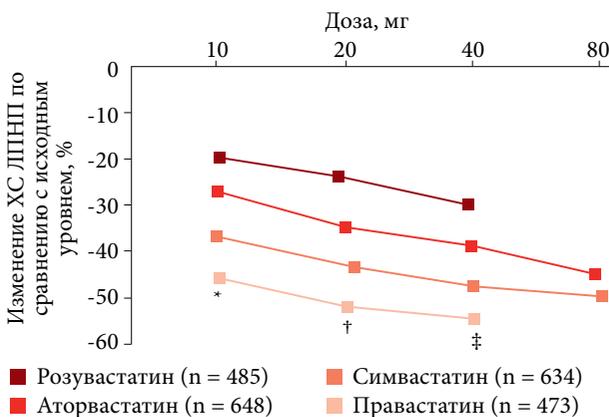
<sup>3</sup> Huskey J., Lindenfeld J., Cook T., Targher G., Kendrick J., Kjekshus J., Pedersen T., Chonchol M. Effect of simvastatin on kidney function loss in patients with coronary heart disease: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Atherosclerosis. 2009. Vol. 205. № 1. P. 202–206.



**Розувастатин доказал способность вызывать регрессию атеросклеротических поражений коронарных артерий**

Рис. 1. Влияние статинов на объем атеромы\*

\* Адаптировано по [4].



\*  $p < 0,002$  в сравнении с аторвастатином 10 мг; симвастатином 10, 20, 40 мг; правастатином 10, 20, 40 мг.

†  $p < 0,002$  в сравнении с аторвастатином 20, 40 мг; симвастатином 20, 40, 80 мг; правастатином 20, 40 мг.

‡  $p < 0,002$  в сравнении с аторвастатином 40 мг; симвастатином 40, 80 мг; правастатином 40 мг.

Рис. 2. Сравнительная эффективность различных дозировок розувастатина в отношении снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)

ли применять фиксированные комбинации? Двухгодичное исследование по оценке эффекта розувастатина (40 мг) на коронарную атерому с помощью внутрисосудистого ультразвука ASTEROID (A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Athe-

roma Burden) продемонстрировало, что действительно удается добиться регресса атеросклеротической бляшки коронарных артерий (по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования). Это является одним из примеров того, что даже при наличии коронарного атеросклероза регулярное лечение позволяет добиться его обратного развития. Метаанализ исследований, изучавших эффекты статинов, показал, что добиться регрессии атеросклеротического поражения коронарных артерий из всех статинов удается только при терапии розувастатином (рис. 1)<sup>4</sup>. «Мы не должны думать, что занимаемся только профилактикой непораженных сосудов при высоком уровне холестерина или ХС ЛПНП. В ситуациях с уже имеющимся атеросклеротическим поражением мы можем добиться его обратного развития, – подчеркнул профессор В.И. Подзолков. – В исследовании ASTEROID общий холестерин уменьшался почти на 34%, ХС ЛПНП – на 53% и ХС ЛПВП повышался на 14%. Нормализация нарушения липидной стенки, уменьшение площади атеромы при лечении розувастатином – это можно называть прорывом в будущее».

В исследовании JUPITER при лечении розувастатином в дозе 20 мг в течение 4 лет частота суммарной точки (инфаркт миокарда, инсульт и смертность от заболевания сердца и сосудов) снизилась на 47%, смертельного/несмертельного инфаркта миокарда – на 55%, смертельного/несмертельного инсульта – на 48%. Профессор В.И. Подзолков констатировал, что это выдающиеся результаты, и обратил внимание на снижение в этом исследовании частоты суммарной точки на 43% у людей с исходно невысоким уровнем ХС ЛПНП. Какими должны быть дозировки

статинов? Недавно признана нежелательной доза симвастатина 80 мг как крайне опасная из-за побочных эффектов. По мнению профессора В.И. Подзолкова, выбирая дозу, нужно ориентироваться не на ОХС, а на уровень ХС ЛПНП, как исходный, так и оптимальный. Препараты группы статинов имеют разную эффективность при применении в одинаковых дозах. Сравнение эффекта разных статинов в исследовании терапии статинами для повышенных уровней липидов по сравнению со всеми дозами розувастатина STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) показало, что при применении в аналогичной дозе максимальное снижение уровня ХС ЛПНП достигается розувастатином во всех дозировках, даже в малой дозе 10 мг (рис. 2).

Говоря о безопасности лечения статинами, докладчик подчеркнул, насколько важен контроль уровня печеночных ферментов и опасности рабдомиолиза по контролю креатинфосфокиназы (КФК). Не столько опасен сам статин, сколько собственный генетический материал данного пациента, что ставит вопрос о подборе лечения на основе генетических маркеров, которые выявляются именно у этого человека. Сравнение частоты повышения уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) более 3 норм при лечении разными препаратами статинов показало, что такое клинически значимое повышение АЛТ возникает при лечении розувастатином, приводящим к снижению липопротеинов более чем на 50% от исходного уровня, при лечении аторвастатином – на 40%, а у остальных препаратов этот показатель существенно ниже. Розувастатин выигрывает не только в плане отсутствия гепатотоксичности, но и с точки зрения риска рабдомиолиза при оцен-

<sup>4</sup> Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne C.M., Davignon J., Erbel R., Fruchart J.C., Tardif J.C., Schoenhagen P., Crowe T., Cain V., Wolski K., Goormastic M., Tuzcu E.M. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial // JAMA. 2006. Vol. 295. № 13. P. 1556–1565.

## Сателлитный симпозиум компании «ЭГИС»

ке 10-кратного повышения уровня КФК – такое повышение КФК наблюдается при лечении розувастатином со снижением уровня ХС ЛПНП более чем на 50%, тогда как при лечении аторвастатином это возможно при снижении ХС ЛПНП менее 40%.

В исследовании оценки эффективного снижения ХС с использованием розувастатина MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy II) после замены аторвастатина или симвастатина на розувастатин удалось существенно увеличить эффективность достижения оптимальных уровней ХС ЛПНП. В исследовании SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) было показано, что у больных, принимавших розувастатин, наблюдается достоверно большее уменьшение объема атеромы, чем при лечении аторвастатином.

Профессор В.И. Подзолков отметил, что программа GALAXY позволила фармацевтической компании провести тщательный анализ своего продукта: «На всех этапах атеросклеротического поражения сосудов мы видим изученность

розувастатина: и на уровне атерогенного липидного профиля, и на уровне уже развившегося атеросклероза с обратным развитием». Отвечая на вопрос о конкурентных преимуществах розувастатина, профессор В.И. Подзолков отметил, что, по имеющимся данным, розувастатин в большей степени, чем другие статины, уменьшает уровень ОХС и ХС ЛПНП; в большей степени увеличивает количество ХС ЛПВП; сегодня это единственный из статинов, при лечении которым доказана возможность обратного развития атеросклеротических бляшек сосудов. Профессор В.И. Подзолков в своем докладе также остановился на взаимодействии розувастатина с другими препаратами, особенно выделив гемфиброзил, повышающий концентрацию розувастатина в плазме. Обсуждая роль препаратов – дженериков розувастатина, профессор В.И. Подзолков представил данные о полной биоэквивалентности дженерика Розулип оригинальному препарату розувастатина и отметил, что сейчас появляется много бренд-дженериков, производимых и регистрируемых фармацевтическими компаниями с хорошей репутацией.

Подводя итог, профессор В.И. Подзолков сделал вывод о высокой эффективности, высокой безопасности и хорошей переносимости розувастатина, доказанной в ходе крупных исследований. Этот препарат способен снижать уровень ХС ЛПНП на 50% от исходного значения при применении даже в дозе 10 мг. Поэтому начинать его применение нужно с малой дозы 10 мг и наблюдать, будет ли достигнут целевой уровень ХС ЛПНП. Если целевой уровень не будет достигнут, необходимо перейти на дозу 20 мг с соответствующим контролем печеночных ферментов и КФК. «Важно объяснить больному, что статины нужно принимать не прекращая. В такой ситуации мы можем говорить об адекватности терапии и быть спокойными за состояние наших больных», – уточнил докладчик.

В конце выступления профессор В.И. Подзолков выразил надежду, что все большее число людей в России будут регулярно принимать статины, и подчеркнул необходимость в полной мере воспользоваться этими препаратами для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в России.

### Статины и сложный пациент. Что необходимо учитывать?

В начале своего доклада, посвященного некоторым сложным проблемам, возникающим при лечении статинами, к.м.н. Н.М. АХМЕДЖАНОВ (ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России) отметил зарегистрированное в 2003–2009 гг. в России снижение на 21% общей смертности, произошедшее преимущественно за счет снижения (на 21%) смертности от ССЗ. «Это выдающееся достижение, если учесть, что на Западе, чтобы достичь такого улучшения, были потрачены огромные деньги и гораздо больше времени, – ком-

ментирует докладчик. – Россия занимает 122-е место по уровню финансирования здравоохранения (5% от ВВП). К 2018 г. нам поставлена задача дальнейшего снижения показателей сердечно-сосудистой смертности, поэтому в условиях ограниченного бюджета здравоохранения в России нам нужны мощные средства, чтобы при минимуме затрат получить наибольшую отдачу».

При анализе факторов, в наибольшей степени сказавшихся на снижении сердечно-сосудистой смертности в нашей стране в 2003–2009 гг. (такая закономерность существует и в других странах), установлено, что 59,6%



К.м.н.  
Н.М. Ахмеджанов

снижения летальности было обусловлено коррекцией факторов риска, причем в России наибольшим атрибутивным фактором было снижение систолического



давления, тогда как другие атерогенные факторы, в частности уровень холестерина, оказались не столь влиятельны в плане показателей снижения смертности от ССЗ. На сегодняшний день установлено, что на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП частота сердечно-сосудистых событий, включая смертность, снижается на 20%. Это характерно для всех, даже низких, диапазонов уровня ХС. Эти факты должны стать основой практики кардиолога. Всегда, когда есть высокий сердечно-сосудистый риск, даже при невысоком уровне ОХС и ХС ЛПНП, больным показана терапия статинами.

По данным метаанализа терапевтической эквивалентности статинов, на сегодняшний день выявлено два наиболее мощных статина – аторвастатин и розувастатин<sup>5</sup>.

Данные о влиянии статинов на атеросклеротическую бляшку были получены, когда впервые применили большие дозы аторвастатина. В исследовании REVERSAL (REVERSing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) было показано, что чем больше снижается уровень ХС ЛПНП, тем в большей степени можно повлиять на атеросклеротическую бляшку. В этом исследовании в среднем добились только прекращения дальнейшего роста бляшки, но у некоторых больных с наиболее интенсивным снижением уровня ХС ЛПНП наблюдался регресс объема бляшки. В исследовании ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) при применении розувастатина удалось достичь большего снижения уровня ХС ЛПНП и добиться регресса бляшки в группе больных в среднем.

Когда речь идет о сложных случаях, всегда возникает вопрос о выборе препарата – какой пре-

парат лучше? В последнем крупном исследовании SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) из спектра GALAXY сравнивались максимальные дозы аторвастатина (80 мг) и розувастатина (40 мг). Основным выводом этого исследования: оба препарата получили хорошую оценку, но розувастатин в большей степени снизил уровень ХС ЛПНП, в большей степени повысил уровень ХС ЛПВП, и это привело к большему регрессу атеросклеротической бляшки в процентном соотношении. Это исследование выдвинуло на первое место по влиянию на атеросклеротическую бляшку коронарных артерий розувастатин, на втором месте по возможности регресса стеноза коронарных сосудов оказался аторвастатин. Естественно, для вторичной профилактики ССЗ у больных с атеросклерозом нужно выбирать наиболее мощный статин.

Далее докладчик рассмотрел еще одну важную с практической точки зрения сложную ситуацию. На сегодняшний день при остром коронарном синдроме (ОКС), к сожалению, не всегда применяются высокие дозы статинов, хотя, согласно новым рекомендациям, должны назначаться максимальные дозы статина в первые 4 дня при ОКС, а также перед и после коронарной ангиопластики. В российской врачебной практике, как правило, ОКС ассоциируется с назначением аторвастатина. Однако в недавнем исследовании розувастатина у пациентов с ОКС LUNAR (Limiting UNDertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin), в котором участвовало около 1 тыс. больных с ОКС, рандомизированно получавших аторвастатин в дозе 80 мг, розувастатин 20 мг или розувастатин 40 мг, показано, что снижение уровня липидов было одинаковым при лечении аторвастатином

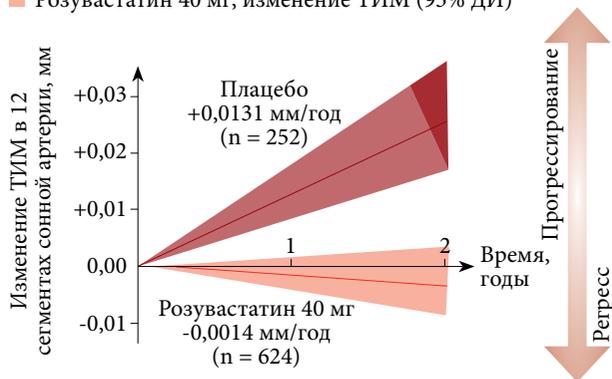
в дозе 80 мг и розувастатином в дозе 20 мг. Иными словами, меньшая доза розувастатина способна дать такой же эффект, что и высокая доза аторвастатина. При ОКС применение статинов дает не только снижение ХС, но и антитромбогенный эффект, что объясняется механизмом действия статинов. Воздействие на сосудистую стенку не зависит от воздействия на уровень ХС – это разные ветви одного и того же механизма действия.

Во всем мире, и особенно в России, остается актуальным вопрос о месте статинов в первичной профилактике ССЗ. Каким больным показана первичная профилактика статинами? В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) больные без ИБС отбирались по принципу наличия нормального ХС, но при этом высокого уровня С-реактивного белка. Как быть в практической деятельности, нужно ли у всех пациентов определять С-реактивный белок? Исследование JUPITER продемонстрировало: первичная профилактика розувастатином 20 мг значительно снижает частоту сердечно-сосудистых событий у больных с высоким уровнем С-реактивного белка, которые имели высокий общий риск (5% по шкале SCORE или 20% и больше по Фрамингемской шкале), но при этом у них был низкий уровень ХС ЛПНП, не требующий лекарственной терапии. У этих больных проявился и антитромбогенный эффект розувастатина – частота венозных тромбозов оказалась достоверно ниже у больных, получавших розувастатин, чем в группе применения плацебо. Анализ влияния на такие конечные результаты первичной профилактики статинами, как общая смертность, частота инфарктов миокарда и риск инсульта, показал: чем мощнее статин, тем в большей степени снижаются эти показатели. Поэто-

<sup>5</sup> Weng T.C., Yang Y.H., Lin S.J., Tai S.H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins // J. Clin. Pharm. Ther. 2010. Vol. 35. № 2. P. 139–151.



- Плацебо; изменение ТИМ (95% ДИ)
- Розувастатин 40 мг; изменение ТИМ (95% ДИ)



ДИ – достоверный интервал

Рис. 3. Изменение максимальной толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в 12 сегментах сонных артерий в исследовании оценки эффекта розувастатина на ТИМ METEOR\*

\* Адаптировано по [6].

му для первичной профилактики нужно выбирать наиболее мощный статин. Сравнение частоты сердечно-сосудистых событий при применении разных препаратов группы статинов в нескольких исследованиях показало, что в процентном соотношении наибольший эффект первичной профилактики достигнут при применении розувастатина.

Еще один вопрос, которым задается врач при выборе препарата, – что будет с больным через 10–15 лет применения статина? По результатам отдаленных наблюдений за больными, включенными в исследование ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), через 11 лет после прекращения исследования общая смертность ниже у пациентов той группы, которая начинала лечиться статином. Смертность снижалась за счет снижения риска смерти от инфекционных и бронхолегочных заболеваний.

Согласно современным рекомендациям, первичная и вторичная профилактика ССЗ без статинов невозможна. Для вторичной профилактики ССЗ, в том числе инсультов, рекомендуется применять максимальные дозы статинов. Наибольшее снижение частоты инсультов наблюдается при использовании двух самых мощных статинов – аторвастатина и розувастатина. Эти препараты в наибольшей степени влияют и на прогрессирование атеросклероза сонных артерий, то есть чем мощнее статин, тем в большей степени он блокирует прогрессирование атеросклероза сонных артерий. В ходе исследования оценки эффекта розувастатина на толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) было показано, что у тех, кто принимал розувастатин, ТИМ уменьшалась, а у тех, кто получал плацебо, она увеличивалась (рис. 3)<sup>6</sup>.

К сложным случаям Н.М. Ахмеджанов отнес выбор тактики лечения статинами больных СД. С одной стороны, исследователями группы СТТ (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators) показано, что больные СД, принимающие статины, живут дольше, так как зарегистрировано снижение смертности на 10%<sup>7</sup>. С другой стороны, есть данные, согласно которым при длительном лечении статинами в течение 5 лет на 9% повышается риск развития гипергликемии. Хотя этот риск ничтожно мал и пока не ясно, развивается ли гипергликемия натошак или действительно при СД, тем не менее с 2011 г. соответствующее предупреждение внесено в инструкцию по медицинскому при-

менению розувастатина. Во всех публикациях подчеркивается, что такой феномен существует, но на сегодняшний день, по мнению докладчика, это не должно влиять на тактику лечения. И больные с СД, и больные с метаболическим синдромом должны получать статины именно потому, что снижение смертности многократно превышает возможный риск, связанный с гипергликемией.

Еще одна особая ситуация – пациент с хронической болезнью почек. Здесь возникает вопрос: какой статин применять? Исследование JUPITER показало, что пациентам с нарушенной функцией почек лечение розувастатином приносило даже большую пользу, чем больным с нормальной функцией почек. Метаанализ 23 исследований выявил одинаковый ренопротективный эффект аторвастатина и розувастатина у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. На выбор статина влияет также стоимость лечения, которая остается высокой для оригинальных препаратов и нередко является причиной прекращения лечения больными. В случае выбора более дешевого препарата-дженерика важна степень доверия к производителю и частота применения препарата. Розулип – один из новых дженериков розувастатина, недавно появившихся на российском рынке. Согласно данным исследований, этот препарат производства фармацевтического завода «ЭГИС» биоэквивалентен оригинальному препарату. «Мы должны давать пациентам полную информацию о доступности и стоимости препаратов, тогда пациенты будут правильно выполнять наши рекомендации», – сказал в заключение своего доклада Н.М. Ахмеджанов. ☺

<sup>6</sup> Crouse J.R. 3<sup>rd</sup>, Raichlen J.S., Riley W.A., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H., Grobbee D.E., Bots M.L. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial // JAMA. 2007. Vol. 297. № 12. P. 1344–1353.

<sup>7</sup> Kearney P.M., Blackwell L., Collins R., Keech A., Simes J., Peto R., Armitage J., Baigent C.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9607. P. 117–125.