

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

В обзоре иностранной и отечественной литературы представлены данные по использованию статинов при лечении и профилактике атеросклероза, ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения в соответствии с российскими и международными рекомендациями. Делается вывод о признании эффективности и безопасности терапии статинами.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, вторичная профилактика, факторы риска, статины, терапия.

Сердечно-сосудистая патология, а это ишемическая болезнь сердца и мозга, окклюзивные заболевания периферических артерий, является наиболее частой причиной заболеваемости, смертности и инвалидности населения индустриально развитых стран. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения в структуре общей смертности в России, сердечно-сосудистые заболевания составляют 57 %. Большинство из этих случаев связано с болезнями, обусловленными атеросклерозом [1].

Развитие атеросклеротического поражения сосудистой стенки — сложный многостадийный процесс. В настоящее время установлено, что еще до повреждения эндотелия компоненты крови начинают взаимодействовать с эндотелиальной поверхностью. В частности, холестерин липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП) и их активная составляющая аполипротеиды способны проникать в субэндотелиальное пространство и, подвергаясь оксидации, воздействовать на эндотелиальные клетки. В связи с этим начальный этап атеросклероза характеризуют как ответ на удержание атерогенных частиц [2].

Основные факторы риска, играющие существенную роль в повреждении эндотелия, — это курение, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Показано, что при повышении уровня холестерина более 8,5 ммоль/л в 4 раза возрастает риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений, при сочетании с артериальной гипертензией — в 9 раз, при курении, наличии гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии — в 16 раз [3].

В настоящее время о необходимости применения статинов при ишемических повреждениях сердца и головного мозга говорится в российских и европейских рекомендациях, а при лечении больных с дислипидемиями и атеросклерозом они являются препаратами первого выбора (АСС/АНА 2013, рекомендации ВНОК/РКО 2007).

Статины хорошо изучены и высокоэффективны. Однако частота их назначения, как и приверженность к терапии ими, у российских пациентов остается крайне низкой, в том числе и у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [4, 5].

Статины и ишемическая болезнь сердца. Статины считают высокоэффективными препаратами, обладающими наибольшими доказательствами в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца. Результаты мета-анализа исследований с участием пациентов, страдающих дислипидемией, показали, что степень повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) зависит от дозы препарата и в целом не превышает 5–10 %, уровень триглицеридов снижается умеренно — на 6–12 %. Кроме того, статины обладают благоприятным терапевтическим эффектом, не связанным с их гиполипидемическим действием (плейотропные эффекты), улучшают функцию эндотелия, обладают противовоспалительной активностью и т. д.

Современные клинические рекомендации считают обязательным назначение статинов всем больным ишемической болезнью сердца независимо от уровня холестерина в крови. При этом необходимо достичь целевых цифр ХС ЛПНП на фоне терапии (менее 2,5 ммоль/л), а отдельным категориям больных, перенесших острый коронарный синдром, с наиболее высоким риском осложнений — до 1,8 ммоль/л и ниже. Терапию статинами рекомендуется продолжать в течение длительного времени, хотя уже через несколько месяцев, вследствие их антиатерогенного и антитромбогенного плейотропного эффекта, происходят благоприятные изменения в структуре артериальной стенки. В частности, как при снижении уровня ХС ЛПНП > 50 % от исходного наблюдаются стабилизация и регрессия атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [6].

При подготовке к операции реваскуляризации миокарда рекомендуют назначение статинов за 12–16 часов с целью улучшения клинических исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений. Не следует отменять статины перед выполнением аортокоронарного шунтирования: назначение их за 7 дней до операции может уменьшить риск развития послеоперационной фибрилляции предсердий. После операции реваскуляризации миокарда статины, например аторвастатин, назначаются в до-

зировке 80 мг/сутки всем пациентам при любом уровне ХС ЛПНП [7].

Ишемическая болезнь сердца и ишемический церебральный инсульт

Ведущим патогенетическим механизмом развития ишемического инсульта является атеротромбоз. При этом нестабильность атеросклеротической бляшки с последующим ее разрывом и запуском каскада процессов гемостаза признана более значимой, чем ее абсолютный объем [8].

В случае острого нарушения мозгового кровообращения (церебральный ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака) статины назначают как можно раньше после стабилизации гемодинамических показателей (оптимально после первых 48 часов). Не рекомендуют снижать дозу препарата ниже 40 мг/сутки [9].

Статины и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Эпидемиологические исследования, такие как PSC, MRFIT и INTERHEART, продемонстрировали непосредственную зависимость между уровнем холестерина и риском развития ишемической болезни сердца. Польза от снижения уровня липидов была доказана и в мета-анализе клинических исследований по снижению холестерина, включавшем 90 тыс. пациентов, которые принимали различные статины. В частности, при уменьшении уровня ХС ЛПНП лишь на 1 ммоль/л происходит снижение рисков смерти: на 12 % — от всех причин, на 23 % — от всех основных коронарных событий, на 26 % — от острого инфаркта миокарда, на 24 % — от процедур коронарной реваскуляризации, на 17 % — от ишемического инсульта и на 21 % — от сердечно-сосудистых событий. Такая картина имела место у всех пациентов при наличии и отсутствию ишемической болезни сердца (вторичная и первичная профилактика), различных сердечно-сосудистых факторов риска и начальных уровнях липидов крови [10].

Известно, что одним из маркеров воспаления является С-реактивный белок, высокое содержание которого в крови расценивается как предвестник неблагоприятного исхода у больных с острой коронарной патологией. Регрессия уровня С-реактивного белка под действием высоких доз статинов у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца была подтверждена в ряде исследований [11].

Проанализировав семь рандомизированных клинических испытаний с участием 9553 больных с острым коронарным синдромом, группа исследователей пришла к выводу, что активная терапия статинами, начатая в первые 12 дней, привела к достоверному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности, эпизодов нестабильной стенокардии и операций по реваскуляризации миокарда [12].

Применение статинов ведет к уменьшению числа ишемических инсультов при незначительном увеличении риска кровоизлияний в головной мозг. Их профилактическое действие в данном случае связывают с замедлением прогрессирования атеросклероза церебральных сосудов и снижением уровня ХС ЛПНП. Кроме того, статины не только способствуют снижению воспалительных реакций и нормализации функции эндотелия, но и увеличивают продолжительность жизни пациентов [13].

Опыт длительного применения статинов выявил снижение смертности от ишемической болезни сердца и общей смертности, снижение риска инфаркта миокарда, процедур реваскуляризации, ишемического инсульта и периферических сосудистых забо-

леваний. Так, при сопоставлении итогов терапии, проводимой с помощью статинов со степенью снижения уровня липидов холестираминном или шунтированием тонкого кишечника, было показано, что терапевтическое действие при применении первых наступает на 2 года раньше и эффект их выше [14].

В клиническом наблюдении, посвященном внутрикоронарному ультразвуковому исследованию 70 больных с острым коронарным синдромом [15], которым выполнили стентирование коронарных артерий, было показано, что на фоне приема аторвастатина уровень ХС ЛПНП понизился на 41,7 % по сравнению с контрольной группой, где пациенты принимали плацебо (на 7 %; $p < 0,0001$). Площадь атеромы в первой группе уменьшилась на $13,1 \pm 12,8$ %, в то время как во второй группе она увеличилась на $8,7 \pm 14,9$ % ($p < 0,0001$). Помимо этого, установлена корреляция динамики снижения уровня ХС ЛПНП с положительной динамикой площади атеромы даже у больных с исходно низкими значениями (< 125 мг/дл) ХС ЛПНП.

Доказано, что прием аторвастатина приводит к уменьшению риска развития основных коронарных событий на 35 % ($p = 0,003$), всех коронарных событий на 42 % ($p < 0,001$), основных сердечно-сосудистых событий на 20 % ($p = 0,02$), всех сердечно-сосудистых событий на 26 % ($p < 0,001$), а также потребности в любой операции по реваскуляризации миокарда на 45 % ($p < 0,001$) [16].

Кроме того, результаты исследования SPARCL, TNT и JUPITER показывают снижение частоты развития ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний при приеме статинов, происходящее на фоне существенного уменьшения уровня ХС ЛПНП [17].

К основным факторам риска ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки относят атеросклероз церебральных и прецеребральных (сонных и позвоночных) артерий, гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, пожилой и старческий возраст, курение, заболевания сердца, сахарный диабет 2 типа. Эффективность длительного приема статинов при клинических проявлениях атеросклероза и сахарного диабета 2 типа доказана во многих исследованиях, поэтому они занимают ведущее место в современных рекомендациях по лекарственной профилактике этих заболеваний.

В 2002 году были опубликованы данные исследования эффективности симвастатина в отношении атеросклеротического поражения сонных артерий и аорты у 21 больного с гиперхолестеринемией. Бляшки регистрировали при помощи магнитно-резонансной томографии. Через 12 месяцев лечения было отмечено достоверное уменьшение площади атеросклеротического поражения с увеличением просвета сосуда. Положительное влияние симвастатина сохранялось по крайней мере на протяжении 2 лет лечения.

С помощью усовершенствованной методики магнитно-резонансной томографии (сочетание обычной и трансэзофагеальной методик) была изучена динамика атероматозного процесса в грудной аорте у 27 больных на фоне терапии симвастатином. Исследование проводили перед началом терапии и через 6 месяцев после нее. Использовали дозы симвастатина от 20 до 80 мг в сутки. В исследование вошли больные пожилого возраста (в среднем 69 лет): 17 % — с сахарным диабетом, 43 % — с ишемической болезнью сердца, 34 % — с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом, 69 % — с артериальной гипертензией. Таким образом, степень выраженности атеросклеротического процесса

у участников эксперимента была весьма высока. При применении максимальных доз симвастатина на протяжении полугода одновременно со снижением уровня ХС ЛПНП на 23 % ($p < 0,05$) достоверно уменьшился и объем атеросклеротических бляшек в аорте с $3,3 \pm 0,14$ до $2,9 \pm 0,12$ [18].

Проблема первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта имеет не только медицинское, но и важнейшее социальное значение, так как больные, перенесшие его, более чем в 80 % случаев становятся инвалидами и часто нуждаются в постоянной помощи.

В 2004 году опубликованы результаты очередного мета-анализа действия статинов на риск развития инсультов. К моменту проведения этого наблюдения количество больных, принимавших статины в контролируемых исследованиях, превысило 90 тысяч. В анализ были включены данные 26 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований статинов, в которых участвовали 49 309 больных, получавших активное лечение, и 48 672 пациента, входивших в соответствующие контрольные группы. Среди больных, принимавших статины, было зарегистрировано 1332 инсульта, а в контрольной группе — 1646. Следовательно, применение статинов снижает риск развития инсультов на 21 % с очень высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$). Что касается риска фатальных инсультов, то здесь, несмотря на то что суммарное количество эпизодов в контрольной группе было выше, достоверного снижения достигнуто не было.

В 12 исследованиях регистрировали геморрагические инсульты: в статиновой группе их было 78, в контрольной — 84. Таким образом, сегодня имеются явные доказательства того, что статины не увеличивают риск геморрагических инсультов.

Результаты мета-анализа почти полностью совпадают с данными, зарегистрированными в Heart Protection Study — самом масштабном статиновом проекте, в котором симвастатин применялся по 40 мг в сутки.

Профилактика повторного ишемического инсульта должна начинаться как можно раньше после развития первого ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. Вопрос об эффективности статинов в отношении вторичной профилактики ишемического инсульта длительное время оставался не до конца изученным. В настоящее время проведено сравнительно большое количество исследований, где изучалось влияние статинов на риск развития инсульта у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа [19].

Безопасность статинов. При назначении в максимальных дозах статины обладают разной способностью снижать уровень ХС ЛПНП, что может быть обусловлено различием в их химической структуре и пространственной ориентации молекул. Что касается безопасности, то клинически значимые повышения уровня ферментов печени встречаются нечасто — не более чем в 0,2 % случаев, а миопатия — в 0,03 % случаев [20].

К факторам повышенного риска развития побочных эффектов статинов относятся: пожилой возраст, дефицит массы тела, женский пол, почечная и (или) печеночная недостаточность, полиорганная патология, гипотиреоз, периоперационный период, сопутствующая терапия, особенности диеты (грейпфрутовый сок, алкоголь), злоупотребление алкоголем.

Выделяют два основных механизма развития побочных эффектов терапии статинами. Первый —

это повышенная чувствительность к компонентам препарата, что чаще можно наблюдать у лиц, предрасположенных к аллергическим реакциям. Второй — развитие побочного эффекта вследствие превышения терапевтической концентрации. При этом опубликованные в 2012 году результаты анализа базы данных Food and Drug Administration USA подтвердили, что для статинов с большей силой воздействия характерна также большая частота регистрации побочных эффектов [21]. С другой стороны, показано, что частота развития осложнений достоверно не увеличивается при применении более агрессивного подхода при гиполипидемической терапии статинами [22].

В связи с этим, учитывая способность статинов снижать риск развития осложнений и улучшать прогноз, аргумент о том, что раннее назначение препаратов обсуждаемой группы вызывает дополнительную нагрузку на печень или увеличивает риск возникновения побочных эффектов, выглядит малоубедительным. К тому же не подтверждается специально проведенными исследованиями.

Заключение. Российская Федерация — мировой лидер по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Десятки экономически развитых стран в последние три десятилетия снизили у себя смертность от этой патологии на 50–60 % благодаря применению соответствующих национальных программ. Одной из главных мишеней в этих программах была гиперхолестеринемия. Несомненно, что группы больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска нуждаются в назначении патогенетического лечения — гиполипидемических препаратов для профилактики развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений.

Терапия статинами является патогенетически оправданной при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, ишемическом инсульте. Эта группа препаратов, примененная совместно с коррекцией образа жизни и питания, помогает предотвратить прогрессирование атеросклероза и увеличить продолжительность жизни больных. Кроме того, статины не только способствуют нормализации липидного спектра, но и безопасны в применении и рентабельности в соотношении «стоимость — эффективность».

Библиографический список

1. Первые результаты исследования «Прогноз ИБС» / Е. А. Гофман [и др.] // Клиницист. — 2012. — № 1. — С. 56–62.
2. Драпкина, О. М. Роль современных антитромбоцитарных препаратов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / О. М. Драпкина, А. В. Клименков, В. Т. Ивашкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — Т. 5, № 7. — С. 124–130.
3. Драпкина, О. М. Можно ли назначать статины пациентам с патологией печени? / О. М. Драпкина, А. В. Клименков, В. Т. Ивашкин // Справочник поликлинического врача. — 2007. — Т. 5, № 5. — С. 22–26.
5. Оганов, Р. Г. Статины — препараты первой линии в профилактике и лечении атеросклероза / Р. Г. Оганов // Медицинский алфавит. — 2013. — Т. 1, № 4. — С. 12–15.
6. Шалаев, С. В. Предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда (по данным многолетнего наблюдения) / С. В. Шалаев, Л. А. Арутюнян // Кардиосоматика. — 2010. — № 1. — С. 5–10.
7. Аронов, Д. М. Статины — основные лекарственные средства для реального снижения смертности от атеросклероза

тических заболеваний / Д. М. Аронов // РМЖ. — 2013. — Т. 20, № 14. — С. 694–703.

8. Карпов, Ю. А. Липидснижающая терапия как важнейший компонент в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. А. Карпов // РМЖ. — 2011. — Т. 19, № 7. — С. 3–17.

9. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients / C. Newman [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 97. — P. 61–67.

10. Гиляровский, С. Р. Применение статинов с целью профилактики ИБС: новые данные о соотношении пользы и риска / С. Р. Гиляровский, В. А. Орлов, И. М. Кузьмина // Медицинский совет. — 2013. — № 3. — С. 92–97.

11. JUPITER Study Group: rosuvastatin to prevent vascular events in men and woman with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — S. 359, Vol. 21. — P. 2195–2207.

12. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials / A. A. Bavry [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2007. — № 7. — P. 135–141.

13. Fuster, V. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology / V. Fuster, A. Lewis // Circulation. — 1994. — № 90. — P. 2126–2146.

14. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза»: секция атеросклероза ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 7. — С. 1–19.

15. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study / S. Okazaki [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 110, № 9. — P. 1061–1068.

16. Sever, P. S. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian

Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P. S. Sever // Lancet. — 2003. — № 361. — P. 1149–1158.

17. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / J. C. La Rosa [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — S. 352, Vol. 14. — P. 1425–1435.

18. Corti, R. Lipid Lowering by Simvastatin Induces Regression of Human Atherosclerotic Lesions Two Years' Follow-Up by High-Resolution Noninvasive Magnetic Resonance Imaging / R. Corti, V. Fuster, Z. A. Fayad // Circulation. — 2002. — № 106. — P. 2884–2887.

19. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial / H. M. Colhoun [et al.] // Lancet. — 2004. — № 364. — P. 685–696.

20. Сусеков, А. В. Статины и печень: оснований для беспокойства нет / А. В. Сусеков, О. М. Драпкина, Н. Б. Горнякова // Вести кардиологии. — 2010. — № 3. — С. 9–17.

21. Драпкина, О. М. К вопросу о безопасности статинов. Обзор данных / О. М. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2013. — Т. 9, № 2. — С. 143–148.

22. Семенов, А. Е. Фармакологические аспекты терапии статинами / А. Е. Семенов, И. В. Сергиенко // Атеросклероз и дислипидемии. — 2013. — № 2. — С. 4–18.

БАГИШЕВА Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии.

ГРИШЕЧКИНА Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии.

Адрес для переписки: iz1978@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.04.2014 г.

© Н. В. Багешева, И. А. Гришечкина

Информация

Гранты 2014 года по программе «Старт»

Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере объявляет о начале приема заявок по программе «Старт» 2014 года.

В этом году программа «Старт» переведена на грантовую основу, что существенно упрощает процедуру получения финансирования на научно-технические разработки. Прием заявок на конкурс осуществляется непрерывно в течение всего года, заявки рассматриваются по мере поступления, срок рассмотрения и принятия решения о финансировании составит 4 месяца с момента подписания заявки. Ранее информация о сборе заявок по программе «Старт» объявлялась один раз в начале года, заявки принимались по каждому направлению поочередно в строго обозначенные даты в соответствии с 94-ФЗ.

«В 2013 году мы провели комплекс мероприятий по переводу на грантовую основу программы «УМНИК», в этом году перевели программу «Старт», — отметил генеральный директор Фонда Сергей Поляков. — Новая грантовая система позволит избежать большинства сложностей, связанных с федеральной контрактной системой».

Конкурс программы «Старт» охватывает традиционные направления: информационные технологии, медицина, современные материалы и технологии их создания, приборы и аппаратные комплексы, биотехнологии. Прием заявок осуществляется по адресу: <http://online.fasie.ru>

Подробные рекомендации и инструкции по заполнению заявок изложены в положении о программе «Старт».

Заявки принимаются от созданных малых предприятий. Программа предусматривает финансирование проектов Фондом в течение трех лет: в первый год — 1 млн рублей, во второй и третий — 2 и 3 млн рублей соответственно. Один из основных критериев отбора на второй и третий годы — привлечение средств на реализацию проекта из внебюджетных источников.

Информация о конкурсе на сайте Фонда: <http://www.fasie.ru>