Статины в профилактической терапии атеросклероза: современная стратегия и тактика назначения

М.Г. Бубнова

ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины». Москва, Россия

Statin therapy in atherosclerosis prevention: modern strategy and tactics

M.G. Bubnova

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

В статье освещены современные тенденции в гиполипидемической терапии. Обозначена роль статинов в первичной и вторичной профилактике заболеваний, связанных с атеросклерозом. Представлен современный взгляд на выбор оптимальных доз статинов для получения максимального эффекта в профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: атеросклероз, статины, стандартные дозы, аторвастатин.

The article is devoted to modern approaches to lipid-lowering therapy. The role of statins in primary and secondary prevention of atherosclerotic pathology is described. The author presents modern views on the choice of the statin dose optimal for maximal preventive cardiovascular effect.

Key words: Atherosclerosis, statins, standard doses, atorvastatin.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) прочно удерживают первое место среди причин смертности населения как в экономически развитых, так и развивающихся странах, в т.ч. в России. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует дальнейший рост смертности от ССЗ к 2020г до 20 млн. человек в год и к 2030г до 24 млн. человек [1].

Речь идет о заболеваниях, связанных с развитием атеросклеротического процесса в артериях сердца и головного мозга. Клинически это реализуется в стенокардию, инфаркт миокард (ИМ), мозговой инсульт (МИ), внезапную смерть. Значительное число людей страдает атеросклерозом периферических артерий, ведущим к гангрене нижних конечностей, либо атеросклерозом почечных артерий, вызывающим развитие реноваскулярной гипертонии, либо аневризмой брюшного отдела аорты. В чем опасность атеросклеротического процесса? Она состоит в постепенном локальном сужении артерий за счет образования и роста в них атеросклеротических бляшек (АБ).

Коварство атеросклероза заключается в его бессимптомном течении длительное (десятилетия) время. В последние годы четко прослеживают неблагоприятное ускорение темпов атерогенеза и утяжеление его форм. Почему так происходит? К формированию АБ приводят разные факторы риска (ФР): гиперхолестеринемия (ГХС), артериальная гипертония (АГ), курение, стресс, низкая физическая активность (НФА), ожирение, сахарный диабет (СД) [2]. Среди этих ФР первые три и их комбинация наиболее часто встречаются у россиян и отвечают (отчет ВОЗ) за более чем 75% всей сердечно-сосудистой смертности в России [3].

Заметное снижение заболеваемости и смертности от ССЗ в таких развитых странах как США, Финляндия и Германия стало возможным благодаря существенному прогрессу в лечении атерогенных дислипидемий (ДЛП). В России повышенный уровень в крови общего холестерина (ОХС) ≥ 5,0 ммоль/л отмечен у 56,9% мужчин и у 55% женщин [2]. Среди больных, перенесших ИМ, ГХС диагностируется у

© Бубнова М.Г., 2009
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М.Г. – вед.н.сотр. лаборатории сочетанной патологии отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний].

84%, что дополнительно увеличивает риск преждевременной смерти в 6 раз.

Какова роль ДЛП в атерогенезе?

Нарушения в показателях системы прямого и обратного транспорта ХС следует рассматривать как важнейший фактор атерогенеза. ХС, поставляемый в клетки сосудистой стенки липопротеидами низкой плотности (ЛНП), является тем первичным субстратом, вызывающим в интиме артерий морфологические изменения, свойственные атеросклерозу. Что же происходит при ГХС?

Во-первых, нарушается проницаемость эндотелия и развивается его повреждение, приводящие к дисфункции, что первично запускает механизм атерогенеза. При этом создаются условия для активации неблагоприятных процессов окислительного стресса с повышенным образованием свободных радикалов кислорода – супероксид анионов, выступающих в роли окислителя ЛНП. Во-вторых, проникновение частиц ЛНП в интиму артерий через поврежденный эндотелий и их химическая модификация позволяют им накапливаться в субэндотелиальном пространстве интимы сосуда. Следует напомнить, что нативные (неизмененные) частицы ЛНП не являются атерогенными.

В-третьих, перекисно-модифицированные ЛНП привлекают внутрь сосудистой стенки плазменные моноциты, которые приобретают свойства макрофагов. Активно захватывая окисленные ЛНП посредством «скэвенжер-рецепторов» (рецепторов «уборщиков мусора»), макрофаги начинают усиленно продуцировать провоспалительные цитокины и различные факторы роста. В макрофагах происходит массивное, неконтролируемое накопление ХС с последующим превращением их в пенистые клетки. При гибели последних в интиму изливаются эфиры ХС, неэстерифицированный ХС (НЭХС) и кристаллы моногидрата ХС. В результате в артериях образуются очаговые скопления ХС, и создается угроза развития сначала липидных пятен (полосок), а затем и фиброзных АБ. Воспалительный процесс в сосудистой стенке и активация матриксных металлопротеаз – одни из атрибутов развития нестабильной, склонной к разрыву АБ. Как правило, такая АБ имеет крупное липидное ядро и тонкую фиброзную покрышку, разрыв которой ведет к образованию внутрисосудистого тромба, что серьезно осложняет течение атеросклероза и нередко заканчивается трагически.

Проведенные исследования убедительно показали, что именно ХС является тем единственным липидом, который не метаболизируется в артериальной стенке и оказывает на нее повреждающее действие. Установлено, что содержание эстерифицированного ХС в фиброзной бляшке в 20-26 раз, а содержание НЭХС в 6-7 раз превышает количество стеринов в непораженных участках артерий [4].

Таблица 1

Стандартные дозы статинов для снижения уровня ХС ЛНП на 30–40% у большинства пациентов [8]

Статины	Доза, мг/сут.	Снижение уровня ХС ЛНП, %
Аторвастатин	10	39
Ловастатин	40–80	31–42
Правастатин	40	34
Симвастатин	20–40	35–41
Флувастатин	80	36
Розувастатин	5–10	39–45

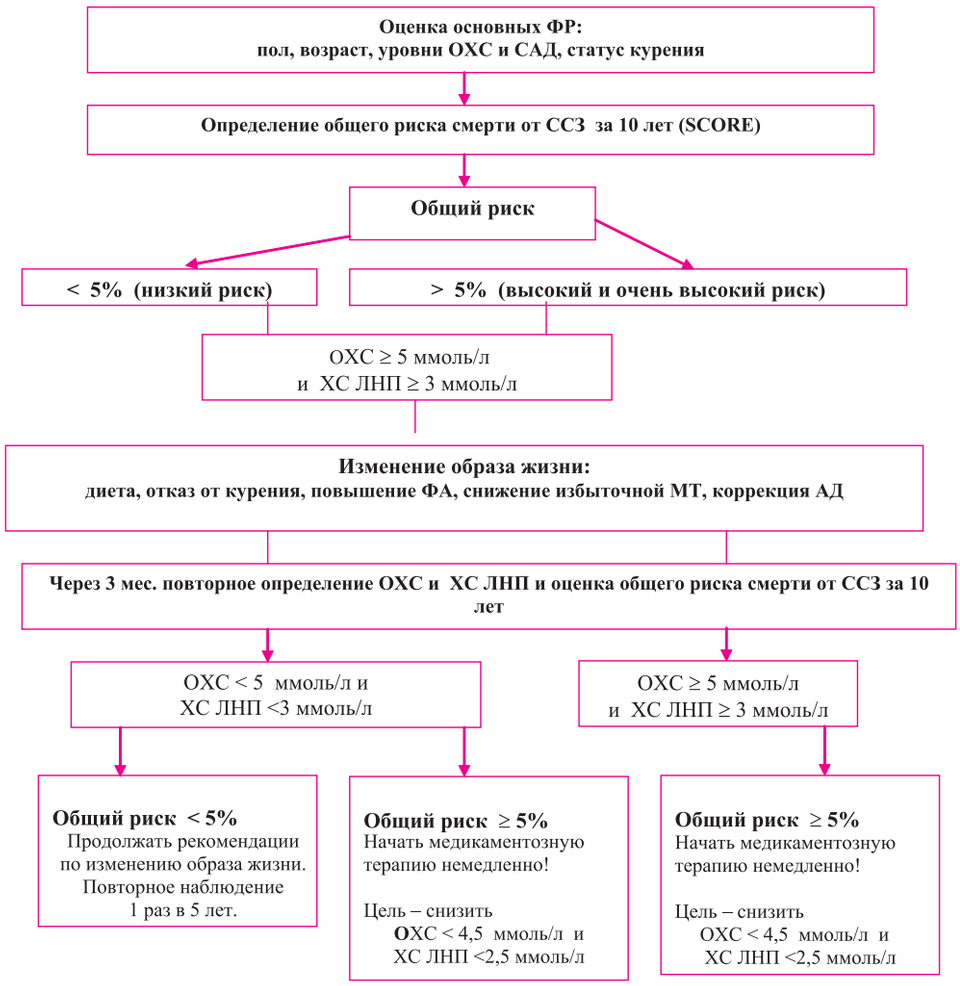
Сегодня уже нет сомнений, что «холестериновая» (липидная) гипотеза развития и формирования атеросклероза, выдвинутая Н.Н. Аничковым в 1915г, выдержала испытание временем [5]. Следуя образному выражению Н.Н. Аничкова «без ХС не может быть атеросклероза», а точнее без модифицированных атерогенных липопротеидов (ЛП); можно полагать, что эффективного лечения атеросклероза не может быть без активного воздействия на уровень ХС, точнее на его атерогенную фракцию – ХС ЛНП. Конечно, гиперлипидемия (ГЛП) не единственная причина развития атеросклероза, но данная гипотеза рассматривает нарушения липидного обмена как центральный неблагоприятный фактор.

Успех последних лет в профилактике и лечении атеросклероза подтвердил правильность «липидной» гипотезы. Это было продемонстрировано в эпидемиологических исследованиях, начиная со знаменитого Фремингемского исследования, и в многочисленных крупномасштабных, клинических исследованиях с гиполипидемическими препаратами (статинами и др.). Но как применить то, что известно, в профилактике преждевременных болезней сердца у большинства пациентов? В этом состоит ключевая проблема современной клинической практики.

В чем «секрет» статинов?

Сегодня очевидно, что эффективная профилактика заболеваний, связанных с атеросклерозом, возможна только при своевременной диагностике ГЛП, правильном обозначении стратегических целей гиполипидемической терапии и выборе индивидуальной тактики назначения препарата для больного. В настоящее время выделяют пять групп препаратов, регулирующих уровни липидов и ЛП в крови: статины, дериваты фиброевой кислоты (фибраты), никотиновая кислота и ее производные, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), ингибиторы синтеза ХС в кишечнике (эзетимиб).

Снижение уровня ХС ЛНП – первичная цель профилактической терапии атеросклероза и определяющая стратегия гиполипидемической терапии. В связи с этим терапевтическая польза каждого из выше указанных классов гиполипидемических средств оценивается, прежде всего, с позиции их



Примечание: САД – систолическое АД.

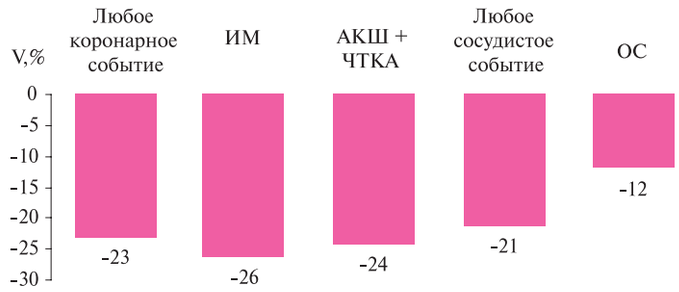
Рис. 1 Тактические подходы к назначению гиполипидемической терапии в первичной профилактике.

потенциальной возможности снижать концентрацию атерогенного ХС ЛНП в крови [6]. Согласно существующим международным рекомендациям по профилактике коронарной болезни сердца (КБС) статины – препараты первого выбора [6,7].

Первые статины были производными грибков, т.е. «естественные» статины – ловастатин, симвастатин, правастатин; позднее появились сообщения о синтетических статинах – флувастатин, аторвастатин, розувастатин. В коррекции ГХС статинам нет равных. Под воздействием статина содержание атерогенного ХС ЛНП снижается более выражено (на 24-65% в зависимости от типа статина и дозы), чем на фоне приема ионообменных смол (на 15-30%), препаратов никотиновой кислоты (на 25%), фибратов (на 5-15%) и эзетимиба (на 15-20%) [8]. Выраженный гипохолестеринемический эффект статинов связан с блокадой первичного звена в цепочке синтеза ХС в печеночной и периферической клетках за счет их конкурентного ингибирования 3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А редуктазы на стадии мевалоновой кислоты.

Статины имеют большую доказательную базу своего терапевтического эффекта: при снижении на 30% содержания ХС ЛНП в крови на фоне приема статина можно ожидать уменьшение риска развития ИМ на 33%, МИ на 29%, общей смертности (ОС) на 22% и объема атеромы на 3% [6]. Практически все законченные к настоящему моменту исследования со статинами по первичной и вторичной профилактике КБС демонстрируют линейную зависимость между достигаемой на фоне терапии концентрацией ХС ЛНП и снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Хотя не ясно, при каком уровне ХС ЛНП его связь с риском КБС перестает носить линейный характер?

Результаты исследований демонстрируют преимущества раннего начала и длительной терапии статинами. Статины наносят буквально «точечный» и эффективный удар по всем патологическим процессам атерогенеза. Это связано не только с их липид-корригирующей активностью, но и с многочисленными плейотропными свойствами: вазопротективными – улучшением функ-



Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Рис. 2 Терапевтическая польза статина для стабильного кардиологического больного: эффект стандартной дозы, снижающий ХС ЛНП до 40% (мета-анализ, n=90056) [14].

ции эндотелия; противовоспалительными; антиокислительными; противопролиферативными – подавлением пролиферации гладкомышечных клеток артерий; антитромботическими и иммуномодулирующими.

Особый интерес и дискуссию вызывают противовоспалительные свойства статинов. При этом результаты экспериментальных исследований подтверждают прямую взаимосвязь между уровнем ХС ЛНП и воспалительным процессом, за исключением стадии дестабилизации атеромы в период развития острого коронарного синдрома (ОКС), когда процессы асептического воспаления в атероме доминируют [9]. Клиническая важность снижения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) для профилактики ССО была отчетливо продемонстрирована в ряде исследований: PROVE-IT-TIMI22 (**Pr**avastatin **o**r ator**v**astatin **e**valuation and **i**nfarction **t**herapy-**t**hombolysis **i**n **m**yocardial **i**nfarction 22), REVERSAL (**Reversal** of atherosclerosis with aggressive lipid lowering), JUPITER (**J**ustification for the **U**se of statins in **P**rimary prevention: an **I**ntervention **T**rial **E**valuating **R**osuvastatin) по вторичной и первичной профилактике КБС [10-12]. Выраженное снижение от 30% до 37% вчСРБ после приема статинов (аторвастатина и розувастатина) сопровождалось значительным уменьшением числа коронарных и других сосудистых событий.

Результаты завершившихся клинических исследований открывают новый, перспективный подход к терапии и профилактике атеросклероза и его осложнений – направленное подавление воспалительного процесса в сосудистой стенке. Это вполне оправдано, поскольку на существующем уровне знаний присутствует понимание того, что без моноцитов/макрофагов одни атерогенные ЛП не запускают процессы атерогенеза. На современном этапе статины пока остаются главными средствами, эффективно контролирующими как уровни липидов и ЛП, так и воспалительный процесс.

Какие пациенты имеют приоритет в назначении статинов?

Важный шаг, закрепленный в последних Европейских рекомендациях по профилактике КБС в клинической практике 2007, – ориентация на величину сердечно-сосудистого риска (ССР) пациента при профилактических вмешательствах [6]. У каждого пациента следует определить величину ССР, отражающую вероятность появления в ближайшие 10 лет любых смертельных ССО по таблице SCORE (**S**ystemic **Co**ronary **R**isk **E**valuation). Однако нельзя забывать, что использование этой таблицы приемлемо исключительно в первичной профилактике, т.е. у пациентов без ССЗ. Согласно таблице SCORE риск считается очень высоким при величине > 10%, высоким – при 5-10% и низким, если его величина не превышает 5%.

Что дает определение ССР пациента на практике? Оно позволяет врачу оценить прогноз жизни пациента, выбрать тактику профилактического вмешательства, конкретно определить время начала гиполипидемической терапии, ее интенсивность, стартовый для лечения уровень ХС ЛНП и других липидов, величину целевых значений липидных параметров (прежде всего ХС ЛНП), целесообразность использования комбинированного гиполипидемического лечения.

Другой важный шаг, обозначенный в последних Европейских рекомендациях, – окончательное выделение приоритетных групп пациентов с целью своевременного и активного назначения им статинов. В первую очередь речь идет о пациентах высокого и очень высокого ССР. К таким пациентам следует отнести [6]:

- больных с любыми клиническими проявлениями КБС: стабильной стенокардией, ОКС – нестабильной стенокардией и ИМ, после операций на коронарных артериях;
- больных с эквивалентами КБС: периферическим атеросклерозом – перемежающая хромота; цереброваскулярной атеросклеротической болез-

нью – атеросклероз мозговых артерий, транзиторная ишемическая атака, МИ; аневризмой аорты; СД типа 2 и типа 1 с микроальбуминурией;

• асимптомных пациентов с риском смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет > 5% (SCORE) из-за наличия:

– признаков доклинического атеросклероза – например, если толщина комплекса интима-медиа сонных артерий > 0,9 мм,
– множественных ФР,
– высокого уровня одного из ФР, особенно если имеется поражение органов мишеней – например, при ОХС > 8 ммоль/л, ХС ЛНП > 6 ммоль/л или артериальном давлении (АД) > 180/110 мм рт.ст.;
– лиц, имеющих близких родственников с ранним развитием заболеваний, обусловленных атеросклерозом: у родственников первой линии мужского пола <55 лет и женского пола < 65 лет.

Следует подчеркнуть, что таблица SCORE не применяется для определения риска смерти у пациентов с любыми клиническими проявлениями КБС и ее эквивалентами, поскольку их ССР всегда очень высокий, в т.ч. при коррекции всех ФР. Пациентами высокого и очень высокого ССР терапия статинами должна быть инициирована в момент постановки клинического диагноза, т.е. немедленно и независимо от пола, возраста, сопутствующего лечения и при любом содержании ХС ЛНП в крови. Стратегической ошибкой врача является отсрочка терапии статинами у таких больных.

Тактические подходы к коррекции атерогенных ГЛП в первичной профилактике, т.е. у лиц без атеросклеротических заболеваний, несколько иные (рисунок 1). Прежде чем приступать к коррекции ГЛП у такого пациента определяют величину ССР по таблице SCORE и проводят его стратификацию по категориям риска: очень высокий, высокий или низкий. После определения величины ССР и уровня липидов в сыворотке крови (ОХС и ХС ЛНП) рекомендуют в течение 3 мес. соблюдение принципов здорового питания, повышение ФА и контроль массы тела (МТ). Через 3 мес. при низком ССР (< 5%) и нормализации уровня ХС ЛНП в сыворотке крови пациентам советуют продолжать выполнять комплекс немедикаментозных мер. У пациентов с низким ССР, но высоким уровнем ХС ЛНП, или, наоборот, с высоким ССР, но оптимальным уровнем ХС ЛНП, решают вопрос о начале терапии статинами. Прием статинов требуется большинству пациентов с величиной ССР > 10%.

В настоящее время научно обосновано, что снижение величины ССР пациента на терапии статинами определяется формулой: степень снижения концентрации ХС ЛНП + длительность лечения. Здесь работает правило – риск ниже при большей степени снижения уровня ХС ЛНП в сыворотке крови и большей продолжительности приема статина.

Какой должна быть современная терапия статинами?

Клиническая польза при снижении уровня ХС ЛНП по принципу «чем ниже, тем лучше» была неоднократно подтверждена в серии клинических и ангиографических или «регрессионных» исследований. Установлено, что на каждый 1% снижения уровня ХС ЛНП, можно ожидать на 1% уменьшение риска развития ССО [8]. Например, если у пациента после приема статина концентрация ХС ЛНП снизилась на 30%, то и снижение относительного риска (ОР) ССО у него можно ожидать на 30%.

Какие уроки преподнесли клинические исследования со статинами? Достоверно показано, что клинический эффект терапии статинами тем лучше, чем выше величина ССР (большая польза при вторичной профилактике), ниже достигнутый на терапии уровень ХС ЛНП и сведен к минимуму временной период от начала заболевания до назначения статина. Можно выделить еще один принцип терапии статинами – «лучше поздно, чем никогда». Назначение статина даже пожилым пациентам (средний возраст 75,3 года) с целью вторичной профилактики ССО перспективно: в исследовании PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease) снижение риска смерти от КБС было на 24% [13].

Какую дозу статина выбирать для пациента, чтобы получить максимальный профилактический эффект? Доза статина, при которой достигается снижение концентрации ХС ЛНП в сыворотке крови пациента на 30-40%, что трансформируется в аналогичное снижение риска КБС в течение 5 лет, можно называть стандартной дозой (рисунок 2) [14]. Стандартные дозы статинов, рекомендуемые большинству пациентов, представлены в таблице 1. Следует не забывать правило: первичная доза статина, назначаемая пациенту, должна соответствовать исходному уровню ХС ЛНП, в дальнейшем, при недостижении желаемых (целевых) значений ХС ЛНП, ее следует титровать (путем удвоения) до высокой или к статину добавлять другой гиполипидемический препарат.

Сегодня необходимо активно переходить к качественному контролю уровня ХС ЛНП и других липидов в крови у пациента, особенно при высоком ССР. Только назначение адекватных (эффективных) доз статинов позволит быстро снизить уровень ХС ЛНП в крови до целевых значений у большинства пациентов в клинической практике и удержать его в желательных пределах довольно длительное время. Такой подход к профилактике атеросклероза послужил основанием к продолжающейся сегодня дискуссии о терапевтической

Таблица 2

Повышение ферментов печени/мышц и показатели смертности у пациентов с низким (< 2,6 ммоль/л) уровнем ХС ЛНП (исследование PROVE-IT TIMI 22)

Показатели	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л на терапии аторвастатином 80 мг/сут.				Достоверность (p)
	0,67–1,04 n=200	1,04–1,55 n=625	1,55–2,07 n=566	2,07–2,59 n=256	
Смерть	0,5 %	1,4%	1,9%	1,2%	0,23
Смерть не от КБС	0	0,8%	1,4%	0,8%	0,22
АЛТ > 3 ВГН*	2,6%	2,9%	2,5%	3,5%	0,94
КФК > 3 ВГН*	1,0%	1,9%	1,1%	2,0%	0,54

Примечание: * ВГН – верхняя граница нормы, АЛТ – аланинтрансфераза, КФК – кретинфосфокиназа.

целесообразности назначения более высоких доз статинов. Стоит сразу оговориться, что речь идет о вторичной профилактике. Проведенные в последние годы исследования у пациентов со стабильной и нестабильной формами КБС, в которых сравнивались две тактики назначения статинов – в интенсивном и умеренном (обычном) режимах, показали дозозависимость клинических, морфофункциональных и плейотропных эффектов статинов. Сомнений нет, что высокая доза статина, в исследованиях обычно применялся аторвастатин в дозе 80 мг/сут., имеет терапевтические преимущества и связана с достоверно большим снижением риска ОС на 25% vs умеренной дозы статина после ОКС, и меньшей вероятностью развития ИМ или сердечной смерти (на 17%) и МИ (на 18%) после ОКС и при стабильной стенокардии [15].

В то же время значимость интенсивной терапии в виде высоких доз статинов для первичной профилактики атеросклероза – предмет будущих клинических исследований.

Какое значение ХС ЛНП является оптимальным в профилактике атеросклероза?

В настоящее время не идентифицирован уровень ХС ЛНП, при котором скорость развития КБС равна «нулю». Даже на фоне интенсивной терапии статинами, позволяющей снижать ХС ЛНП до очень низкой концентрации, вероятность появления КБС остается. У пациентов с ОКС и уровнем ХС ЛНП < 1,81 ммоль/л через 2 года терапии статинами риск развития ССО – смерти от КБС и нефатального ИМ, был в пределах 7,2% в исследовании PROVE-IT-TIMI22 и 7,1% в исследовании A to Z (**A**ggrastat to **Z**ocor) [10,16].

В ходе выполненных клинических исследований удалось установить тот терапевтически полезный (целевой) уровень ХС ЛНП, к которому необходимо стремиться при назначении статинов; во вторичной профилактике и у пациентов с высоким ССР в первичной профилактике значение ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л, а в первичной профилактике < 3,0 ммоль/л. В последних международных (американских и европейских) рекомендациях по контролю уровня ХС в крови и профилактике КБС в клинической практике утвержден принцип «гибких» пороговых значений ХС ЛНП для начала лечения статинами и целевых уровней ХС ЛНП на терапии при разном ССР пациента [6,7].

Необходимо понимать, что обозначенные верхние границы целевых уровней ХС ЛНП – минимальная цель для лечения пациентов. Эти уровни, возможно, не отражают той максимальной пользы от снижения содержания ХС ЛНП, которую можно получить особенно при высоких дозах статинов. Об этом свидетельствует постоянно продолжающееся в процессе эволюции клинических исследований со статинами «ужесточение» целевых значений липидов и ЛП.

Появляется все больше доказательств того, что у пациентов с очень высоким ССР цель ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л предпочтительнее, чем <2,5 ммоль/л. Речь идет, прежде всего, о пациентах с ОКС, КБС или другими атеросклеротическими заболеваниями, сочетающимися с множественными ФР, неконтролируемыми или плохо контролируемыми и ФР (например, с курением), клиникой метаболического синдрома.

Высказывается мнение, что идеальный уровень ХС ЛНП может находиться в пределах 1,3-1,81 ммоль/л. Вероятно, в ближайшее время содержание ХС ЛНП – 1,7 ммоль/л для всех больных КБС, в т.ч. со стабильным течением, будет считаться оптимальным. Закономерно возникает вопрос: приведет ли еще большее снижение уровня ХС ЛНП (ниже вышеуказанных целевых значений) к дополнительному профилактическому эффекту?

В проведенных клинических исследованиях со статинами окончательно не был установлен тот уровень ХС ЛНП, ниже которого не происходит уменьшение риска ССО, хотя четко доказано, что снижение содержания ХС ЛНП у пациентов с его исходно невысоким уровнем достоверно снижает частоту ССО. Нужно ли назначать статины больным КБС при нормальном уровне липидов крови? Утвердительный ответ на этот вопрос впервые был получен в одном из крупнейших исследований со статинами – Британском исследовании «Защита

сердца» – HPS (**H**eart **P**rotection **S**tudy) [17]. Пациенты с высоким риском осложнений КБС, т.е. перенесшие ИМ, имеющие другие проявления КБС или признаки заболевания некоронарных артерий (сонных и периферических артерий), СД или АГ в течение 5,5 лет, лечились либо 40 мг симвастатина, либо плацебо.

Снижение концентрации ХС ЛНП с 3,7 до 2,7 ммоль/л при приеме симвастатина дало такой же процент уменьшения числа основных ССО (на 21%), как и снижение концентрации ХС ЛНП с 2,7 до 1,8 ммоль/л (на 20%). Более того, дальнейшее снижение уровня ХС ЛНП у больных с целевым уровнем ХС ЛНП до лечения <2,6 ммоль/л дополнительно уменьшало на 22% риск развития основных ССО, которые имели место в группе симвастатина у 16,4% больных vs 21,0% больных в группе плацебо.

Такой выраженный клинический эффект симвастатина свидетельствует о важности и целесообразности назначения статинов всем больным КБС и ее эквивалентами независимо от исходной концентрации ОХС и ХС ЛНП в сыворотке крови с целью снижения основных ССО. Доказано, что терапевтический эффект статинов не зависит от исходного уровня ХС ЛНП; это подтверждает правильность положения «назначение статинов определяется клиническим диагнозом пациента».

Экстраполяция графика зависимости уменьшения риска ССО от степени снижения уровня ХС ЛНП позволила установить гипотетический диапазон содержания ХС ЛНП, при котором вероятность развития КБС или ее осложнений приближается к «нулю»: у пациентов с множественными ФР это уровень ХС ЛНП – 1,42 ммоль/л, а у пациентов с КБС и эквивалентами КБС ~ 0,78 ммоль/л [8].

Опасен ли низкий уровень ХС ЛНП при приеме статинов? Слагаемые мифы

В настоящее время нет убедительных доказательств, что низкие концентрации ОХС (ХС ЛНП) могут оказаться опасным для пациента, принимающего статины. У практикующих врачей остаются сомнения, которые удерживают их от активного лечения атерогенной ГХС. Известно, что постоянство уровня внутриклеточного ХС тщательно контролируется посредством рецепторов к ЛНП (или апоВ, Е рецепторов) [18]. Концентрация ХС ЛНП в плазме крови 0,65 ммоль/л (25 мг/дл) оптимальная для связывания с рецепторами к ЛНП и достаточная для получения клетками тела человека необходимого количества ХС. Ряд факторов поддерживают предположение, что плазменный уровень ХС ЛНП 0,65-1,55 ммоль/л (ОХС 2,8-3,9 ммоль/л) может быть физиологичным для человека [8,19].

Во-первых, у животных (приматов, слонов, лошадей), у которых атеросклероз не развивается, уровень ОХС обычно < 2,07 ммоль/л. Во-вторых, средняя концентрация ХС ЛНП у новорожденных детей – 1,48 ммоль/л с колебаниями 0,67-3,19 ммоль/л, т.е. находится в пределах оптимальных для функционирования рецептора к ЛНП. В-третьих, у лиц находящихся на диете с низким содержанием насыщенных жиров, уровень ХС ЛНП держится в пределах 1,3-2,07 ммоль/л и поднимается при переходе на «западный» характер питания с высоким содержанием насыщенных жиров и ХС.

Многочисленные клинические исследования и их мета-анализ показали хорошую переносимость статинов при достижении низких уровней ХС ЛНП и отсутствие зависимости риска смерти от КБС и других причин от этих значений (таблица 2) [20].

Каковы новые цели терапии статинами?

Не менее важные аспекты действия статинов – снижение содержания атерогенных триглицеридов (ТГ) и повышение концентрации антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). В настоящее время «ненормальные» значения этих показателей – ТГ > 1,7 ммоль/л и ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, расцениваются как маркеры повышенного ССР [6].

Острая дискуссия разгорается вокруг вопроса: можно ли ХС ЛВП рассматривать как новую цель терапии статинами? Значимость благоприятного повышения уровня ХС ЛВП для снижения ССР хорошо известна. Доказанная позитивная роль частиц ЛВП при атеросклерозе связана с их способностью обеспечивать функцию обратного транспорта ХС из периферических клеток, в т.ч. эпителиальных и гладкомышечных сосудистой стенки, к печени, где происходят процессы синтеза эндогенного ХС и его выведения в составе желчи. Однако в настоящее время недостаточно информации, определяющей, какие значения ХС ЛВП следует рассматривать как целевые для успешной профилактики атеросклероза.

Определена вторичная стратегическая цель гиполипидемической терапии – снижение уровня ХС не-ЛВП, определяемого при повышенном (> 2,3 ммоль/л) содержании ТГ в крови. ХС не-ЛВП представляет собой сумму ХС в атерогенных ЛП и вычисляется она по формуле: ХС не-ЛВП= ОХС – ХС ЛВП. Значения ХС не-ЛВП, к которому надо стремиться при профилактических вмешательствах, < 3,4 ммоль/л.

Другие возможные цели при терапии статинами: снижение уровня аполипопротеина (апо) В < 1,2 г/л, а при высоком ССР < 0,9 г/л; уменьшение относительных показателей атерогенности сыворотки крови – величины отношения ОХС/ХС ЛВП < 6,0 условных единиц (усл.ед.), а при высоком ССР < 4,0 усл.ед.

После ряда крупных исследований была обозначена новая цель при лечении статинами – снижение маркера воспаления – вчСРБ. Для более эффективного использования статинов в клинической практике

целесообразно учитывать исходный уровень вчСРБ, мониторировать его и снижать до обозначенных целевых значений – при первичной профилактике – 2 мг/л, а при вторичной профилактике – 1 мг/л.

Таким образом, к ключевым факторам, повышающим эффективность терапии атеросклероза можно отнести:

- раннее назначение статина в целевой дозе, эффективность которой подтверждена крупными исследованиями;
- интенсификацию гиполипидемической терапии: применение статина в интенсивном режиме, позволяющем снижать ХС ЛНП не менее чем на 40% и быстро достигать его целевого значения;
- адекватный контроль уровней липидов крови – длительное поддержание их на целевом значении;
- целесообразность учета содержания СРБ, особенно у пациентов с низким и нормальным уровнями ХС ЛНП;
- длительный и непрерывный прием статинов.

Какие вопросы не удалось решить к 2009г?

Сегодня в стратегии терапии статинами остаются спорные и не решенные вопросы. До сих пор не ясно, какие именно механизмы лежат в основе уменьшения частоты ССО при ОКС? Надо ли синтезировать и изучать новые, гиполипидемические препараты? Имеет ли какие-либо преимущества интенсивная терапия статинами у пациентов без КБС, т.е. в первичной профилактике? Что даст для снижения ССР комбинация статина с другими гиполипидемическими препаратами? Ответы на эти вопросы, очевидно, будут получены в ближайшем будущем в дополнительных, рандомизированных, клинических исследованиях.

Можно ли преодолеть трудности с назначением статинов в клинической практике?

Актуальным остается вопрос эффективной профилактики атеросклероза в России, т.к. по статистике, статины назначают редко даже при наличии соответствующих показаний и уже совсем редко титруют для достижения целевых уровней липидов. Поэтому такие обсуждаемые на международных симпозиумах и конференциях вопросы интенсификации статинотерапии, целесообразности и возможности ее внедрения в клиническую практику на современном этапе, имеют особое значение для России. В России была выполнена крупная, многоцентровая программа по оценки эффективности и переносимости разных дозовых режимов препарата аторвастатина – Аториса® (КРКА, Словения) в дозе 10-80 мг/сут. у пациентов высокого ССР. Эта программа получила название АТЛАНТИКА «**АТ**орис в **Л**ечении п**А**ции**Н**-**Т**ов с ишемической болезнью сердца **И** дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффе**К**тивности и безоп**А**сности» [21].

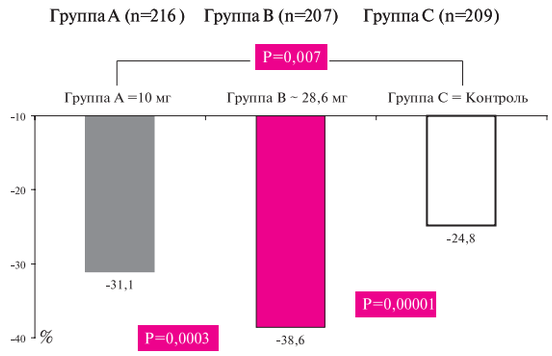


Рис. 3 Изменения уровня ХС ЛПНП (в процентах от исходного)в процессе лечения в исследовании АТЛАНТИКА.

Известно, что аторвастатин отличается своей высокой гиполидемической активностью, способностью стабилизировать склонную к разрыву АБ и устранять нарушение функции эндотелия. Эти его свойства наряду с другими эффектами – антиагрегационными, антитромботическими, антипролиферативными и противовоспалительными, объясняют выраженную клиническую эффективность аторвастатина в предупреждении развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений [22].

В программу были включены 697 пациентов, рандомизированных в три группы [21]. Результаты исследования показали, что наименьшее снижение (на 24,8%) ХС ЛНП в процессе наблюдения отмечено в группе пациентов, находившихся на обычной, часто применяемой на практике, низкодозовой терапии статинами. У пациентов, получавших активное лечение аторвастатином в стабильной (без титрования) дозе – 10 мг/сут., снижение ХС ЛНП составило 31,1%. Это позволило сделать вывод, что лечение пациентов высокого ССР проще и рациональнее начинать аторвастатином сразу в дозе 10 мг/сут. Наилучшие результаты были получены у пациентов, которым предполагали титровать дозу аторвастатина до 80 мг/сут. – снижение ХС ЛНП у них составило 38,6%. Анализ достижения целевых уровней атерогенного ХС ЛНП в исследовании убедительно показал целесообразность титрования доз статинов у пациентов высокого риска в клинической практике (рисунок 3). При титровании дозы эффект от терапии аторвастатином (Аторисом®) существенно возрастает как при первичной, так и при вторичной профилактике и позволяет нормализовать уровень атерогенных липидов у 73,4% больных с высоким ССР. При этом лечение высокими дозами Аториса® оказалось безопасным и не имело серьезных ограничений.

Сегодня эффективно лечить атеросклероз и успешно заниматься его профилактикой можно, если врач занимает активную позицию в вопросе снижения уровня ХС ЛНП и его жесткого контроля у своих пациентов. Только при этом можно рассчитывать на повышение приверженности пациента приему гиполипидемического препарата.

Литература

1. The World Health Organization. Atlas of Heart Disease and Stroke 2005. (www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/).
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 4(1): 4-9.
3. World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing risk Promoting healthy life. Geneva: World Health organization 2002.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург, издательство «Питер» 1995; 203-25.
5. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атероскелроза (артериосклероза). Русский врач 1915; 8: 184-6.
6. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation 2007; 4 (Suppl.2).
7. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.
8. McKenney JM. Pharmacologic Options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks. Am J Cardiol 2005; 96(4A): 60E-6.
9. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N., Schrott H. Pleotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? JACC 2005; 46 (10): 1855-62.
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl Med 2004; 350: 1495-504.
11. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized control trial. JAMA 2004; 291: 1071-80.
12. Ridker P, Danielson E, Fonseca FAH, et al. for the JUPITER Stude Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-207.
13. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease (PROSPER) randomized controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623-30.
14. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safely of cholesterol-lowering treatments: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-78.
15. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008; 178 (5): 576-84.
16. deLemos JA, Blazine MA, Wiviott SD, et al. for A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAAM 2004; 292: 1307-16.
17. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
18. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986; 232:34-47.
19. O`Keefe JH, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. JACC 2004; 43(11): 2142-6.
20. Wiviott SD, Morrow DA, Cairns R, et al for the PROVE-IT TIMI 22 Investigators. Can LDL be too low? A safety analysis of the intensive treatment arm of PROVE-IT TIMI 22. Presented at the 2004 American Heart Association Scientific Session; November 8, 2004; New Orleans, LA. Abstract 2340. Circulation 2004; 110(Suppl III): III-498.
21. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Б.Барбик-Жигар от имени рабочей группы. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнь сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. Кардиология 2008; 11: 4-13.
22. Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца. Кардиология 2004; 8: 96-104.

Поступила 11/03-2009