

Мультифокальный атеросклероз: польза статинов

Интервью с заведующим отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Михаилом Илларионовичем Лутаем

Атеросклероз – наиболее распространенное хроническое заболевание артерий эластического (аорта, ее ветви) и мышечно-эластического (артерии сердца, головного мозга, нижних конечностей и др.) типа, с формированием одиночных и множественных очагов липидных отложений во внутренней оболочке артерий. Известно несколько десятков гипотез, объясняющих развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса, однако ни одна из них, даже самая популярная и аргументированная, не является общепризнанной и окончательно доказанной. В настоящее время атеросклероз рассматривается как системное воспаление, являющееся ответной реакцией на повреждение эндотелия, при котором в крови пациентов появляются определенные маркеры системного воспаления (повышение содержания провоспалительных интерлейкинов, С-реактивного белка, уменьшение противовоспалительных интерлейкинов).

Согласно теории «Ответ на повреждение» выделяют четыре последовательных этапа:

- первый – дисфункция, повреждение эндотелия;
- второй – адгезия и диапедез моноцитов;
- третий – формирование пенистых клеток;
- четвертый – миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов.

Экспериментальные данные последних лет показали, что взаимодействие между аполипопротеинами и рецепторами эндотелиальных клеток происходит на более ранних этапах, еще до повреждения эндотелия. Так возникла гипотеза: «Ответ на удержание частиц». При этом считают, что наиболее мелкие и атерогенные субфракции липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), так называемые маленькие плотные частицы, могут свободно проникать через эндотелиальный барьер и накапливаться в субэндотелиальном пространстве. При минимальной степени окисления частицы воздействуют на эндотелий, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM), молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM), моноцитарного колониестимулирующего фактора (MCSF), активатора ингибитора плазминогена (PAI-1) и др. Более существенное окисление ЛПНП приводит к выраженной модификации частиц и интенсивному захвату их макрофагами. Главными факторами, повреждающими эндотелий, являются факторы риска атеросклероза.

По данным недавно закончившегося международного исследования REACH (регистр клинических проявлений атеросклероза) пациенты с клиническими проявлениями атеросклероза любого бассейна (коронарный, периферический, церебральный) имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых



**Лутай
Михаил Илларионович**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

осложнений, чем пациенты без его клинических проявления, но с наличием множественных факторов риска. Чем больше поражено сосудистых бассейнов – тем выше риск.

В настоящее время много говорят о мультифокальности атеросклероза. Действительно, у ряда больных определяются клинические проявления заболевания, связанные с одновременным поражением различных сосудистых регионов.

Как часто встречается мультифокальный атеросклероз?

С моей точки зрения, клинические проявления мультифокального атеросклероза встречаются не настолько часто, как об этом пишут (по данным некоторых авторов в 50–60%). С иронией можно сказать, что это как проблема полупустого или наполненного стакана: пессимист говорит, что стакан уже наполовину пуст, оптимист – еще наполовину полон. Однако если обратиться к данным международного регистра REACH только около 20%

больных в начале наблюдения имели проявления атеросклероза более чем в одном сосудистом регионе, и лишь около 2% пациентов имели симптомы во всех 3 бассейнах. Если учитывать асимптомные поражения, которые могут быть выявлены с помощью дополнительных методов исследования, то доля мультифокальных поражений достигает нескольких десятков процентов. Настоятельность наличия у пациента мультифокального атеросклероза всегда должна учитываться врачом, например, когда к нему приходит больной с клиническими проявлениями поражения артерий определенного бассейна (рис. 1).

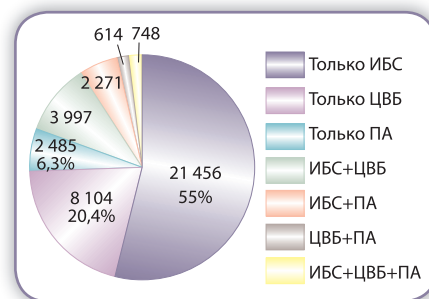


Рис. 1. Распределение атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ПА – периферический атеросклероз; ПТКА – перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика

Насколько часто практикующий врач выявляет у пациентов атеросклероз в нескольких сосудистых бассейнах?

По данным крупных международных регистров поражение сосудов в нескольких бассейнах имеет приблизительно 1/4 паци-



АТОРИС

аторвастатин

Надійний шлях до мети



Вазиліп®

симвастатин

Вазиліп. Сердечний друг

АТОРИС аторвастатин

Показання: Гіперліпідемія. **Дозування:** Початкова доза: 10 мг на добу, максимальна доза: 80 мг на добу. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до компонентів препарату, захворювання печінки в активній стадії, підвищення рівня сироваткових трансаміназ (більш ніж у 3 рази від верхньої границі норми) невідомої етіології, захворювання скелетних м'язів, вагітність та період годування груддю. Ефективність та безпеку застосування Аторису у дітей віком до 10 років не вивчали, тому лікування препаратом дітей цієї вікової категорії не рекомендується. **Побічні явища:** Найчастіше зустрічаються порушення травного тракту (закреп, нудота, метеоризм, біль у животі, диспепсія та діарея), головний біль, біль у м'язах та порушення сну, рідко спостерігається дозозалежне підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ). Важливими, але дуже рідкісними побічними явищами, є ускладнення з боку м'язів (міопатія), яка проявляється у вигляді м'язового болю, м'язової слабкості та підвищення рівня м'язової фракції креатинфосфокінази. **Форма випуску в аптеках:** Тільки за рецептом лікаря. **Упаковка:** 30 та 90 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 10 мг та 40 мг. За детальнішою інформацією звертайтеся до інструкції з використання препарату.

ВАЗИЛІП® симвастатин

Показання: Ішемічна хвороба серця, гіперхолестеринемія. **Дозування:** Початкова доза: 10–20 мг на добу, максимальна доза: 80 мг на добу. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату; захворювання печінки в активній стадії; стійке підвищення рівня сироваткових трансаміназ невідомої етіології; вагітність та період годування груддю; комбіноване застосування потужних інгібіторів активності цитохрому Р450 3А4 (СУР3А4), наприклад, ітраконазолу, кетоконазолу, інгібіторів протеази ВІЛ, еритромицину, кларитромицину, телітромицину та нефазодону. **Побічні явища:** Закреп, нудота, метеоризм, диспепсія, біль у животі, діарея, блювота, головний біль, порушення сну та підвищення рівня ферментів печінки; рідше спостерігається запаморочення, почуття втоми, м'язова слабкість, свербіж та alopecія. Надзвичайно рідко (зарєєстровано поодинокі випадки) може спостерігатися депресія, периферична нейропатія, порушення потенції, порушення функції нирок, протеїнурія, помутніння кришталіка, дерматоміозити, шкірні висипання та екзема, міопатія, яка проявляється у вигляді м'язового болю, м'язової слабкості та підвищення рівня м'язової фракції креатинфосфокінази. У виняткових випадках може розвиватися рабдоміоліз з подальшою нирковою недостатністю. **Форма випуску в аптеках:** Тільки за рецептом лікаря. **Упаковка:** 14 та 28 таблеток по 10 мг, 20 мг та 40 мг. За детальнішою інформацією звертайтеся до інструкції з використання препарату.

За більш детальною інформацією звертайтеся до ТОВ «КРКА УКРАЇНА».
ТОВ «КРКА УКРАЇНА»
 вул. Старонаводницька, 13, секція В–Г, 3-й поверх, 01015 Київ, а/с 42,
 тел. (044) 569 28 38; факс (044) 569 28 48. Е-пошта: ukraine@krka.biz



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність у поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

ентов с ишемической болезнью сердца, 2/5 пациентов с церебральным атеросклерозом и 3/5 больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Таким образом, мнение о мультифокальности поражения во многом связано с контингентом больных, с которым сталкиваются различные специалисты. Как видите, кардиолог встречается с этой проблемой реже, невропатолог – несколько чаще, а наиболее часто – врач общего профиля или хирург. Следует подчеркнуть, что пациенты с периферическим атеросклерозом имеют очень высокую вероятность поражения коронарных, сонных и церебральных артерий и связанный с этим высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. У них часто присутствуют множественные факторы риска, в том числе предиабет и сахарный диабет 2-го типа. И именно этой группе пациентов уделяется меньше всего внимания.

Чем объясняется поражение определенных участков сосудистого русла при системном заболевании?

Несмотря на системность атеросклеротического процесса, меня больше поражает избирательность поражения отдельных сосудистых регионов. Отмечено, что если клинические проявления атеросклероза начинаются в одном из бассейнов, то, как правило, этот бассейн является критическим в плане развития последующих осложнений, в том числе фатальных. Так, у больных, перенесших первый инфаркт миокарда, риск развития повторного инфаркта в 5–7 раз выше, чем у пациентов без атеросклероза, а риск развития ишемического инсульта – выше только в 3–4 раза. У больных, перенесших инсульт, риск развития повторного церебрального события выше в 9 раз, тогда как коронарного – в 2–3 раза.

Существует несколько причин избирательности атеросклеротического поражения.

Многие считают, что эндотелиальная выстилка одинакова в различных регионах сосудистого русла. Это не так. Так же, как и поверхностный слой кожи – эпителий, внутреннее покрытие артерий – эндотелий – неоднородно в различных местах.

Основными причинами различий являются:

- наличие генетически детерминированных участков эндотелия, склонных к развитию атеросклероза;
- внешний фактор воздействия – различный гемодинамический удар на сосудистую стенку в разных участках артерий (Shear stress).

Еще в 1995 году с помощью ядерно-магнитного резонанса было выявлено, что в местах бифуркации крупных артерий (особенно это свойственно для гипертонической болезни, которая является фактором риска атеросклероза) возникают завихрения кровотока, снижается напряжение на стенку артерии (Shear stress), уменьшается выделение NO и изменяется ориентация эндотелиальных клеток.

Последние исследования показали, что в местах наиболее частого развития атеросклероза выявляется так называемый эндотелий с первичными ресничками (primary cilia). Места расположения этих клеток во многом генетически детерминированы. Эти реснички преобразуют гемодинамическую механическую энергию в энергию биохимических процессов внутри клетки.

Ключевая роль Shear stress реализуется через инактивацию ядерного фактора транскрипции Foxo-1 в эндотелиальных клет-

ках. Этот фактор регулирует процессы, связанные с синтезом NO и с продукцией ангиотензина-2.

Эти два гуморальных фактора играют очень важную роль в регуляции сосудистого тонуса и функции эндотелия, при дисбалансе которых могут возникнуть атеросклеротические изменения.

Каковы факторы риска наиболее встречаемых клинических проявлений атеросклероза?

Патогенетические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины, поэтому аналогичным является и набор основных факторов риска. В то же время, значимость различных факторов риска не идентична при различных осложнениях атеросклероза (инсульт, инфаркт миокарда).

В двух крупных исследованиях – INTERHEART (2004) и INTERSTROKE (2010), которые возглавлял профессор S. Yusuf, было показано, что наиболее значимыми факторами риска коронарного атеросклероза являются дислипидемия и курение, церебрального – артериальная гипертензия и курение, а атеросклероза артерий нижних конечностей – сахарный диабет и курение. Следует подчеркнуть необходимость отказа от курения как важнейшего фактора риска атеросклероза любой локализации.

Ниже приведены факторы риска коронарного и церебрального атеросклероза в порядке их значимости.

Факторы риска развития первого инфаркта миокарда (INTERHEART):

- 1) дислипидемия, в том числе гиперхолестеринемия;
- 2) курение;
- 3) сахарный диабет;
- 4) артериальная гипертензия;
- 5) абдоминальное ожирение;
- 6) стресс.

Факторы риска инсульта (INTERSTROKE):

- 1) артериальная гипертензия;
- 2) курение;
- 3) абдоминальное ожирение;
- 4) нерациональное питание;
- 5) низкая физическая активность.

Сравнивая факторы риска развития инсульта и инфаркта, важно отметить, что дислипидемия не входит в пятерку наиболее значимых факторов риска инсульта. Тем не менее, получены позитивные данные в отношении предупреждения инсультов при назначении гиполипидемических препаратов.

Если говорить о различных проявлениях атеросклероза (коронарных, церебральных или периферических) качество и продолжительность жизни пациента связано, в основном, с последующими атеротромботическими осложнениями. Необходимо помнить, что назначение статинов является одним из важнейших аспектов ведения больных с атеросклеротическим поражением сосудов любой локализации. Эффективность статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений неоспоримо доказана и обусловлена сложным механизмом действия, который, помимо влияния на показатели липидного обмена, обеспечивает стабилизацию атеросклеротической бляшки, улучшение функции эндотелия, устранение воспаления и предупреждение прогрессирования атеросклеротического процесса. Согласно результатам 5 крупных проспективных

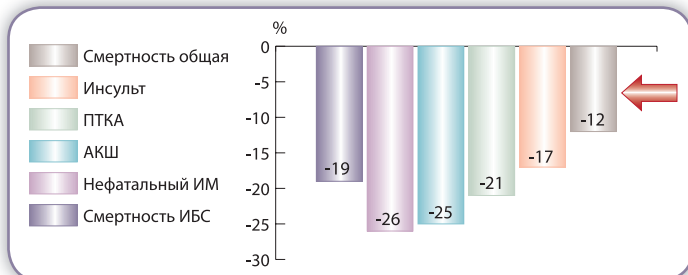


Рис. 2. Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений при уменьшении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 1 ммоль/л

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПТКА – перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика; АКШ – аорто-коронарное шунтирование

До какого уровня следует снижать холестерин?

Нормальный ХС или целевой уровень в популяции

Общий ХС < 5,0 ммоль/л (190 мг/дл)
ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)

Целевой уровень при вторичной профилактике

Общий ХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл)
ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл)

Очень высокий риск: ХС ЛПНП < 100 мг/дл (2,5 ммоль/л), I (A)
и последующее его уменьшение до 70 мг/дл (1,8 ммоль/л)
целесообразно, II а (A)

Снижение ХС ЛПНП не менее 1 ммоль/л и не менее 30%,
у больных ИБС и атеросклерозом другой локализации
с относительно низким уровнем ХС ЛПНП

Рис. 3. Липидоснижающая терапия у пациентов с поражением нескольких бассейнов (рекомендации АНА/ACC, 2006)

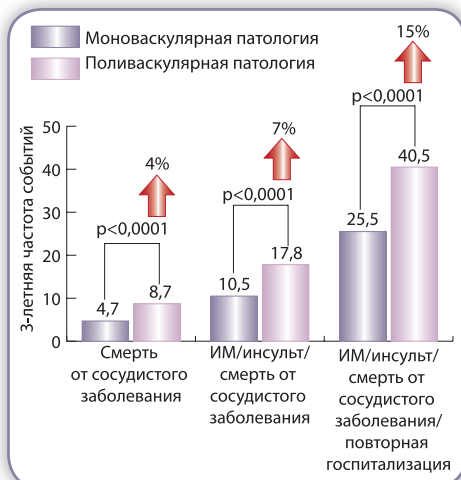


Рис. 4. Сравнение трехлетней частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с поражением сосудов одного или нескольких бассейнов

плотности (ХС ЛПНП). Считается, что именно степень снижения ХС ЛПНП определяет позитивное влияние статинов на прогноз заболевания. Так, при снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л смертность от ишемической болезни сердца снижается, в среднем, на 19%, частота нефатальных инфарктов миокарда – на 26%, инсульты – на 17%. Важно отметить, что снижается также общая смертность – в среднем на 12% (рис. 2).

При лечении больных атеросклерозом различной локализации следует учитывать не столько исходный уровень холестерина, сколько риск развития последующих сердечно-сосудистых осложнений. Как правило, больные с поражением нескольких бассейнов – это группа пациентов очень высокого риска, потому у них следует применять «агрессивную» липидоснижающую терапию (рис. 3).

На рисунке 4 представлено сравнение трехлетней частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с поражением сосудов одного или нескольких бассейнов.

Вы упоминали о необходимости применения статинов для стабилизации атеросклеротической бляшки. Насколько статины эффективны в предупреждении инсультов?

Этот вопрос особенно важен, поскольку большинство больных без ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития инсульта в настоящее время не получают адекватного лечения статинами.

По результатам недавно проведенного мета-анализа 24 исследований, включивших 165 000 пациентов, убедительно доказана эффективность применения статинов для первичной профилактики ишемических инсультов, особенно нефатальных (HPS, JUPITER). Снижение ХС ЛПНП на каждые 39 мг/дл приводит к 21% уменьшению относительного риска инсультов. Сложнее обстояло дело с доказательствами эффективности статинов в предупреждении повторных инсультов. В специально спланированном для этого исследовании SPARCL, в котором назначалась агрессивная терапия аторвастатином в дозе 80 мг в сутки, было показано снижение повторных инсультов, в основном – за счет фатальных (на 41%), при незначительном повышении количества геморрагических.

Насколько эффективны статины в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом?

В исследовании REACH сердечно-сосудистые осложнения через три года у пациентов с периферическим атеросклерозом наблюдались значительно чаще, чем у пациентов с атеросклерозом другой локализации (рис. 5). Это наиболее тяжелая категория пациентов, которые имеют множественные факторы риска. Эти больные чаще других (в 3/5 случаев) могут иметь поражения артерий в других бассейнах. Как правило, они поступают на первичный осмотр к врачам-терапевтам или хирургам. Пациентам редко назначаются антитромбоцитарные средства, еще реже – статины. Невыполнение рекомендуемых схем лечения у пациентов с периферическим атеросклерозом очень высоко.

Если говорить о пользе липидоснижающей терапии, субанализ исследования 4S показал, что, действительно, первичная профилактика статинами уменьшает риск развития периферического атеросклероза на 40–50%. Результаты исследования HPS продемонстрировали, что у пациентов с периферическим атеросклерозом, принимавших симвастатин в дозе 40 мг в сутки, уменьшался риск впервые возникших сердечно-сосудистых осложнений на 22%. Согласно исследованию REACH только половина пациентов с периферическим атеросклерозом принимают статины.

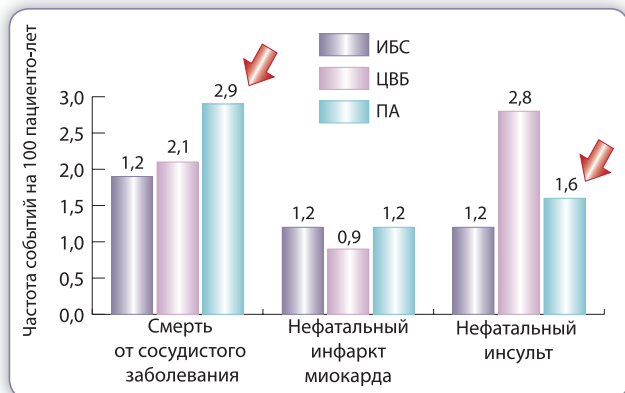


Рис. 5. Частота сердечно-сосудистых осложнений через 3 года у пациентов с периферическим атеросклерозом по сравнению с частотой у пациентов с атеросклерозом другой локализации

Распространено мнение, что периферическим атеросклерозом болеют чаще мужчины. Согласно мета-анализу 2009 года женщины чаще страдают данным заболеванием, но в более старшем возрасте.

Для врача, назначающего пациенту с атеросклерозом статины, актуальным остается вопрос выбора препарата. Какой препарат следует предпочесть?

Не имеет существенного значения, какой из статинов (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) назначать больным с атеросклерозом. Руководствоваться необходимо не столько исходным уровнем холестерина, сколько риском развития сердечно-сосудистых осложнений у конкретного пациента. Чем выше сердечно-сосудистый риск, тем агрессивнее должна быть терапия, а следовательно – и ниже целевые уровни ХС ЛПНП, который необходимо достичь при лечении больного.

В настоящее время наибольшую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности у пациентов с атеросклерозом различной локализации имеют симвастатин и аторвастатин. Если говорить о некоторых особенностях действия этих препаратов, следует помнить, что аторвастатин более значительно снижает уровни ХС ЛПНП и триглицеридов (ТГ). В свою очередь, симвастатин несколько больше повышает уровень «полезного» холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Для наших пациентов

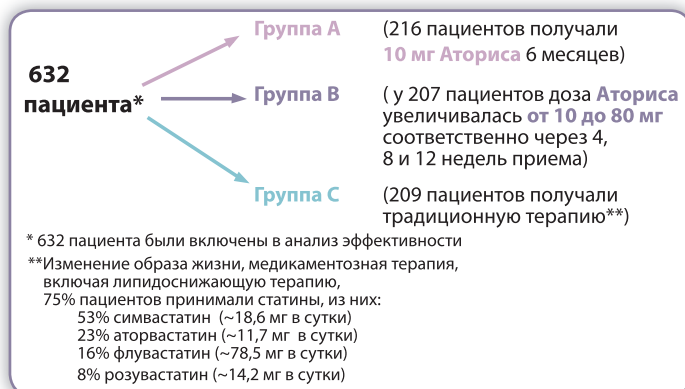


Рис. 6. Дизайн исследования ATLANTICA

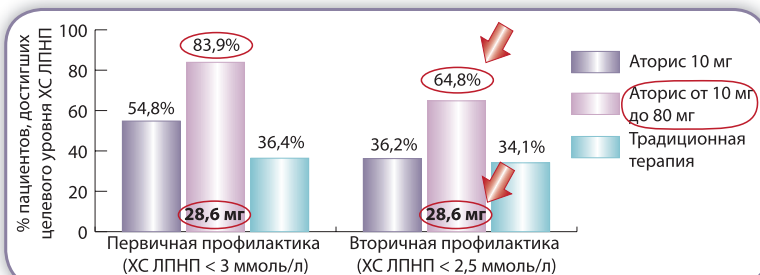


Рис. 7. Результаты применения препарата Аторис при первичной и вторичной профилактике

особое значение имеет стоимость препарата. Поэтому врач при выборе лекарственного средства должен учитывать и соотношение эффективность/безопасность/стоимость. Конечно, предпочтительно лечение брендовыми препаратами. Однако во всем мире широко используют и генерические лекарственные средства: в Японии – в 10% случаев, в США – 25%, в Германии и Великобритании – 55%, в России – 80%, в Украине – 85%. Выбор генерического препарата – сложная проблема, поскольку в Украине только генерических препаратов аторвастатина – более десятка.

Как сделать правильный выбор? Прежде всего, следует останавливаться на генерических препаратах фирм, хорошо известных в Украине и за рубежом и давно работающих на фармацевтическом рынке. Желательно, чтобы в нашей стране были проведены клинические исследования этих препаратов. К примеру, препараты компании КРКА – Вазилип (симвастатин) и Аторис (аторвастатин), апробированные и в Украине и зарубежом. Например, в сравнительно недавно завершившемся в России исследовании ATLANTICA применение препарата Аторис показало значительное снижение показателей ХС ЛПНП, наиболее выраженное в группе, где доза Аториса титровалась от 10 до 80 мг (рис. 6): в этой группе пациентов наблюдался высокий процент достижения целевого уровня ХС ЛПНП при первичной профилактике, достаточно высокий – при вторичной (рис. 7).

Говоря о липидоснижающей терапии в Украине, ситуация достаточно плачевна. Притом что частота назначения статинов врачами по данным наших исследований сравнительно высока (более 60–70%), эффективность лечения – катастрофически низкая. Только около 23% пациентов имеют уровень общего ХС менее 5,0 ммоль/л. Сопоставление числа пациентов с ишемической болезнью сердца, требующих лечения статинами, к количеству препаратов, продаваемых в аптечной сети Украины, свидетельствует о том, что количество проданных препаратов смогло бы обеспечить непрерывное лечение только 2,5–3% больных. Как объяснить этот парадокс? Прежде всего, плохой приверженностью пациентов к лечению. Препарат назначается врачом, но пациентом принимается нерегулярно и непродолжительно, иногда в течение 2–3 недель и в неэффективных дозах. Врачи недостаточно объясняют больным необходимость постоянного приема липидоснижающего препарата, часто пациент прекращает принимать лекарство по экономическим соображениям. Поэтому одной из задач врачей должно быть повышение уровня информированности пациентов, что улучшит и качество, и продолжительность их жизни.

Беседу вела Снежана Сенатос