

Некоторые аспекты применения статинов в кардиологии

Интервью с профессором кафедры внутренних болезней и общей практики – семейной медицины ФИПО Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, доктором медицинских наук Андреем Эдуардовичем Багрием



Комментарий специалиста

Багрий Андрей Эдуардович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры внутренних болезней
и общей практики – семейной медицины
ФИПО ДонНМУ имени М. Горького

В медицинской литературе, на различных медицинских конгрессах, конференциях, семинарах часто идет речь о безопасности и важности применения статинов. Однако часто ли препараты этой группы длительно применяются в реальной лечебной практике? Достаточно ли у практикующих врачей информации о статинах, каков уровень доверия специалистов к этим препаратам?

Увеличение информированности врачей о статинах является очень ценным, так как оно влечет за собой увеличение назначений этого важного для улучшения сердечно-сосудистого прогноза класса лекарственных средств. На сегодня доля больных, длительно получающих показанные им статины, продолжает оставаться крайне низкой. Полагают, что в Украине максимум один из ста пациентов, имеющих показания к приему статинов, длительно получает их. Одной из важнейших причин низкой частоты применения статинов является, несомненно, то, что практикующий врач назначает их, скорее, автоматически, не затрудняя себя разъяснением больному высокой полезности этих препаратов и, что особенно важно, не передает пациенту свою веру в эту полезность. Практика показывает, что достаточно 5–10 минут побеседовать с пациентом, убедительно и доступно ответить на вопросы о лечении, чтобы увидеть: во многих случаях информация отлично воспринимается больным и нередко является отправным моментом создания нормальной приверженности к лечению, в том числе статинами.

Расскажите, пожалуйста, о месте статинов в лечении внутренних болезней.

Сферы применения я бы разделил на три группы: определенные, дискутируемые и возможные. К группе определенных сфер применения статинов относятся острый коронарный синдром (ОКС), хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) при высоком или очень высоком сердечно-сосудистом риске, сахарный диабет (СД) 2-го типа, хроническое заболевание почек (ХЗП), перенесенные ишеми-

ческие инсульты или транзиторные ишемические атаки (ТИА), семейные дислипидемии. У пациентов с этими состояниями статины настоятельно рекомендуются к применению. Дискутируется применение статинов при хронической сердечной недостаточности (ХСН), системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидном артрите [РА], системной красной волчанке [СКВ]), аортальном стенозе у пожилых пациентов. Статины могут применяться при ХСН (обычно – «ишемического» генеза), они внесены в рекомендации, в том числе отечественные. Применение ограничено при ХСН IV функционального класса, где низкие уровни ХС ЛПНП ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. При РА и СКВ использование статинов оправдано у лиц, имеющих высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск. Обсуждается целесообразность применения статинов при митральном стенозе, высоком риске венозных тромбозов, высоком риске аритмий после операций на сердце, неоперабельных аневризмах брюшной аорты у пожилых пациентов и в некоторых других случаях. В частности, на фоне применения статинов продемонстрированы замедление темпа прогрессии ревматического митрального стеноза (F. Antonini-Canterin и соавт., 2010) и снижение риска венозных тромбозов (мета-анализ A. Squizzato и соавт., 2010).

Какие общие принципы лечебной тактики применимы, когда речь идет о назначении статинов?

При высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске статины необходимо назначать независимо от исходного уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). У лиц с относительно более высоким сердечно-сосудистым риском предпочтительны более высокие дозы, причем назначать высокие дозы статинов можно сразу, без титрования. Важно помнить, что чем ниже уровень ХС ЛПНП при лечении статинами, тем более выражено их благоприятное влияние на прогноз (пока не представлены такие уровни ХС ЛПНП, ниже которых статины бы оказывали неблагоприятные эффекты). Еще один принцип – чем раньше начинать применение статинов, тем лучше. Препараты этого класса назначаются на неопределенно долгий срок, «синдром отмены» в случае прекращения их приема отсутствует. Важными аспектами воздействия препаратов класса статинов являются органопротекция (особенно вазопротекция) и снижение уровня ХС ЛПНП до показателя менее 2,5 ммоль/л (при очень высоком сердечно-сосудистом риске – менее 1,8–2,0 ммоль/л). Если достичь такого результата не удастся, уровень ХС ЛПНП должен быть снижен не менее чем на 30% по сравнению с исходным. Когда речь идет о длительном приеме препаратов, всегда возникает вопрос об их безопасности. Что касается позитивного влияния статинов на прогноз, оно подтверждено в крупных исследованиях, в том числе у



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. **Противопоказання:** 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 відпуску 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. **Противопоказання:** 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 алопеція. Надзвичайно рідко (зарєєстровано поодинокі випадки) може спостерігатися депресія, периферична нейропатія, порушення потенції, порушення функції нирок, протеїнурія, помутніння кришталика, 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 відпуску 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.

пожилых пациентов (>80 и >85 лет). Высокие дозы статинов признаются вполне безопасными. Статины не повышают риск развития рака и не влияют на показатели не-сердечно-сосудистой смертности, не ухудшают потенцию. Препараты этого класса противопоказаны лишь при ряде паренхиматозных заболеваний печени, а также беременным и кормящим женщинам. В процессе лечения необходимо проводить контроль уровня трансаминаз.

Существует точка зрения о том, что статины следует назначать всем лицам в возрасте 30–35 лет. Какого мнения придерживаетесь Вы в этом вопросе?

Эта точка зрения, несомненно, достаточно провокационна. Вопрос о повсеместном применении статинов, в том числе у практически здоровых молодых людей, действительно обсуждается в мировой литературе (например, работа Pletcher M.J., Hulley S.B. «Statin therapy in young adults: ready for prime time?», 2010). Я предлагаю рассмотреть «за» и «против» такого применения статинов. «За» говорит тот факт, что атеротромботическое поражение сосудов является динамичным процессом, затрагивающим различные сосудистые бассейны. Он может начинаться весьма рано в течение жизни, затем объем поражения «накапливается и прогрессирует» (так называемая «гипотеза кумулирующего повреждения»). По данным целого ряда авторитетных исследований (как *post mortem* в целом, так и у доноров сердец, в частности) у лиц в возрасте 16–25 лет атеросклеротическое поражение коронарных артерий выявляется уже с достаточно значимой частотой. Как правило, на начальном этапе регистрируются ранние этапы такого повреждения. Высказывается предположение о том, что использование статинов уже в столь раннем возрасте могло бы явиться подходом, снижающим темп последующего прогрессирования сосудистых поражений и приводящим к улучшению сердечно-сосудистого прогноза. Кроме того, имеются достаточно серьезные исследования применения статинов для первичной профилактики (в том числе в молодом возрасте) у лиц с семейными формами гиперлипидемий (ГЛП). Для длительного применения с целью первичной профилактики во многих случаях, кроме ситуаций с исходно очень высокими уровнями липидов, могут использоваться небольшие дозы статинов, например, аторвастатин в дозе 10 мг в сутки. Стоит еще раз отметить, что статины при многолетнем применении демонстрируют отличную переносимость.

Конечно же, существуют и контраргументы. В частности, «гипотеза кумулирующего повреждения» с выводом о целесообразности раннего и широкого использования статинов выглядит логично, однако доказательная база, которая бы подтверждала ее справедливость, на сегодня отсутствует. Необходимо отметить и тот факт, что начало профилактического лечения в молодом возрасте предполагает использование препаратов на протяжении многих десятилетий. На столь протяженном отрезке времени безопасность статинов не изучалась, хотя, повторюсь, препараты этого класса считаются безопасными при длительном применении. Ряд авторитетных исследователей указывает, что применение статинов вполне оправдано и у лиц молодого или среднего возраста, если уровень сердечно-сосудистого риска у них достаточно высокий.

До настоящего времени во врачебной среде, а потому и у пациентов, сохраняются устойчивые и не всегда оправданные опасения по поводу печеночных и мышечных эффектов статинов. Какие данные в этой области были представлены в последние годы, каковы их результаты?

Действительно, новые данные имеются, и их результаты, надеюсь, помогут преодолеть некоторые предубеждения, связанные с безопасностью статинов. Развитие печеночной недостаточности, специфически связанной с применением статинов, является, как известно, чрезвычайно редким явлением, если вообще существует. Приведу результаты исследования M. Pfeffer и соавторов (2009): из 51 741 больного, которым в период с 2003 по 2006 гг. в США выполнялась трансплантация печени, лишь в 3 случаях печеночная недостаточность гипотетически могла быть связана с приемом статинов. При этом указывается, что с равной вероятностью это могла быть и печеночная недостаточность неизвестного генеза, т.е. не связанная со статинами. На фоне применения статинов возможно повышение уровня трансаминаз (ТА). Частота значимого (>3 верхних границ нормы – ВГН) повышение ТА в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) со статинами дозозависима и составляет 0,5–2%, что сравнимо с таковой для плацебо. На сегодня неясно, является ли повышение ТА на фоне применения статинов проявлением их гепатотоксичности. В любом случае, желателен контроль ТА перед началом лечения препаратами этого класса. При повышенном уровне ТА >3 ВГН (в 2 анализах с разрывом в ≥ 1 неделю) необходимо снизить дозы статина или отменить препарат. Ряд авторов также рекомендует осуществлять контроль уровня билирубина в процессе лечения статинами. Повышение ТА до уровней ≤ 3 ВГН не является противопоказанием ни для начала лечения статинами, ни для его продолжения, ни для увеличения дозы статина. Статины не применяются при активных поражениях печени и холестазах. Имеются данные об успешном использовании статинов при неалкогольном стеатогепатите. При этом отмечается улучшение контроля липидного профиля и снижение уровня ТА.

Как оценивается риск развития мышечных эффектов применения статинов?

В США статиновая миопатия является нередкой причиной прекращения приема статинов. Среди ее клинических проявлений – бессимптомное повышение уровня креатинкиназы (КК) без мышечных жалоб, проксимальная мышечная слабость (затруднение ходьбы по лестнице, вставания с кресла, снижение переносимости нагрузок), миалгии – умеренные или выраженные, рабдомиолиз. Как правило, в инструкциях к препаратам частота миалгий предполагается на уровне 3–5%, в реальности же такие осложнения наблюдаются в 5–10% случаев. Рабдомиолиз в соответствии с инструкциями к препаратам класса статинов является чрезвычайно редким осложнением. Клиническими особенностями миалгий можно считать дозозависимость, исчезновение после отмены препаратов (чаще – через 2–3 дня, возможно спустя несколько месяцев), повторение миалгий после возобновления приема статина, даже если это другой препарат. По результатам биохимических и патофизиологических исследований (по данным велоэргометрии с биопсией мышц) можно говорить об

ускорении обмена белка в мышцах, увеличении накопления липидов, увеличении количества в них Т-лимфоцитов. Последний показатель регистрируется у 3–4% больных с миалгиями. В начале применения статинов необходимо инструктировать больного о том, что в случае появления мышечной боли необходимо обратиться к врачу, чтобы определить дальнейшую тактику лечения. Рутинный контроль КК при лечении статинами не применяется. Он необходим при появлении миалгии. При повышении КК ≥ 5 ВГН этот анализ нужно повторить, при ≥ 10 ВГН – отменить статин.

Какие рекомендации следует учитывать при наличии у пациента статиновой миалгии?

В соответствии с рекомендациями (Rosenson R.S., Toth P.P., 2010) нужно уменьшить дозу статина или сделать перерыв на 2–3 дня, при необходимости – перевести пациента на другой статин. Можно также использовать очень низкую дозу (например, аторвастатин – по 5 мг 1–2 раза в неделю или розувастатин – 2,5 мг 1–2 раза в неделю). Из вариантов – «пульс-терапия» статином, например: 1 месяц – стандартная доза, потом 2–3 недели перерыв, затем повторение стандартной дозы. Необходимо помнить о достаточной гидратации, корректировать электролитные нарушения.

Необходим ли лабораторный контроль в процессе лечения статинами?

Формально ответ очевиден: да, это необходимо. Однако на практике далеко не всегда врач осуществляет такой контроль. Поэтому я бы выделил два компонента лабораторного контроля: контроль безопасности (динамическая оценка уровней ТА и КК) и контроль эффективности (динамическая оценка уровней липидов).

Что касается аргументов в пользу необходимости лабораторного контроля при лечении статинами, я считаю, что он желателен по нескольким параметрам. В частности, по уровню ТА контроль желателен до начала лечения статинами, в процессе лечения – через 2 недели, а далее – каждые 3–6 месяцев на усмотрение врача. Контроль КК необходим при появлении миалгий. Что касается параметров эффективности, необходимо контролировать динамику уровня ХС ЛПНП, так как данный показатель прямо отражает степень выраженности липидного эффекта статинов, косвенно – их плеiotропных эффектов; данная динамика тесно связана с органопротекцией и улучшением прогноза лечения. Снижение ХС ЛПНП до «целевых уровней» использовалось в РКИ со статинами как лабораторный критерий их липидного действия. Что касается уровней ТА, обычно не требуется контроль более частый, чем каждые 3–6 месяцев. Рутинный контроль КК не является утвержденным мировыми экспертами и не поддерживается международными рекомендациями. Достижение уровней ХС ЛПНП явно ниже «целевых» является вполне безопасным и сопровождается дальнейшим улучшением сердечно-сосудистого прогноза. Это показано, например, в РКИ TNT с аторвастатином, где у 11% больных достигнуты уровни ХС ЛПНП $\sim 1,0$ ммоль/л, что примерно в 2 раза ниже регламентированных «целевых». Необходимо помнить, что основной целью терапии статинами является снижение сердечно-сосудистого риска, в то время как снижение ХС ЛПНП – дополнительная цель. В ряде

случаев назначать статин и продолжать лечение им возможно без определения уровней липидов. При этом дозу статина следует определять, ориентируясь на степень сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента, наличие у него острого коронарного синдрома, стента и прочих факторов.

Какое место принадлежит в кардиологической практике препаратам аторвастатина?

Аторвастатин удерживает уверенное лидерство как по объемам продаж, так и по авторитетности проведенных РКИ, влиянию на мировые рекомендации, по безопасности и переносимости. Лидерские позиции были завоеваны еще в начале 2000-х годов. Их аторвастатин сохраняет и после появления на фармацевтическом рынке новых представителей этого класса – розувастатина и (в некоторых странах) питавастатина. Широкая популярность аторвастатина обусловлена его влиянием на липиды, а также «жесткие конечные точки», т.е. на степень сердечно-сосудистого риска (таблица).

Таблица. Влияние на уровень холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП (в том числе по РКИ STELLAR, VOYAGER). Сравнение аторвастатина (Ат) с розувастатином (Ро) по проценту больных, достигших целевых уровней ХС ЛПНП, установленных экспертами США (NCEP ATP III)

10 мг/сут Ро > 10 мг/сут Ат, = 20 мг/сут Ат, = 40 мг/сут Ат;
20 мг/сут Ро > 20 мг/сут Ат, = 40 мг/сут Ат, = 80 мг/сут Ат;
40 мг/сут Ро = 40 мг/сут Ат, = 80 мг/сут Ат

Касательно влияния на ХС ЛПВП, все три изучавшихся в VOYAGER статина (розувастатина, аторвастатина и симвастатина) повышают уровень ХС ЛПВП во всем диапазоне доз: розувастатин – в большей степени (на 6% в дозе 10 мг в сутки и на 8% в дозе 40 мг в сутки), аторвастатин – на 4,5% в дозе 10 мг в сутки и на 2% в дозах 40–80 мг в сутки. Симвастатин занимает промежуточную позицию, повышая ХС ЛПВП на 4–5%. При исходно высоких уровнях ХС ЛПВП розувастатин в дозе 10–20 мг в сутки даже понижает их на 3–7%. По данным ряда работ (REVERSAL, Yokoyama N. и соавт., Takano E. и соавт., Toi L. и соавт., 2008–2010) аторвастатин способствует значительной стабилизации атеросклеротической бляшки, в частности – утолщению и уплотнению «покрышки», уменьшению «липидного ядра». Такие результаты были получены по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (IVUS), в том числе с оценкой «виртуальной гистологии». В серии японских исследований (ESTABLISH, JAPAN-ACS, Hong Y.J., 2011) аторвастатин в дозах ≥ 20 мг в сутки вызывает отчетливую регрессию коронарных атеросклеротических бляшек с уменьшением их объема/размера на 13–17,5%. Исследования, проведенные в 2010–2011 гг., свидетельствуют о некоторых дополнительных позитивных характеристиках аторвастатина. Например, подтверждено самостоятельное антиангинальное действие для дозы аторвастатина 80 мг в сутки у больных с рефрактерной стенокардией (РКИ DUAAL – Deanfield J.E., 2010), показана его способность уменьшать нитратную толерантность (Luini A. и соавт., 2011). Засвидетельствованы дополнительные позитивы при АГ. Прием статинов, в частности аторвастатина, не только улучшает прогноз,

но и немного снижает артериальное давление (на 2–3 мм рт.ст.), уменьшает количество рецепторов 1-го типа ангиотензина 2, уменьшает уровень альдостерона в сыворотке, улучшает биодоступность NO. У него также имеются эффекты симпатолитика центрального действия (Kishi T. и соавт., 2011). Важно отметить доказанное отсутствие клинически значимых взаимодействий с клопидогрелем (Bates E.R. и соавт., 2011). В общем было проведено более 10 РКИ с «жесткими конечными точками», в которых оценивалось влияние аторвастатина на сердечно-сосудистый прогноз. Шесть из них стали основой для формирования особых показаний с отметкой FDA США «для улучшения сердечно-сосудистого прогноза». Аторвастатин обладает доказательной базой и регистрацией FDA по соответствующим показаниям при всех типах острого коронарного синдрома, хронической ИБС, независимо от процедур реваскуляризации, АГ, СД 2-го типа, а также у пациентов, перенесших ишемические инсульты/ТИА, имеющих ХЗП и хроническую сердечную недостаточность.

Каким дозам аторвастатина следует отдавать предпочтение в кардиологической практике – высоким или низким (средним)?

Безусловно, для разных категорий больных необходимы различные дозы препарата. Мы уже говорили о том, что чем выше у больного уровень сердечно-сосудистого риска, тем выше должна быть доза статина. Высокими дозами аторвастатина следует считать 80 мг в сутки или 40 мг в сутки. Их следует назначать, прежде всего, у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском – это лица с острым коронарным синдро-

мом, постинфарктные пациенты, перенесшие коронарное стентирование, пациенты после ишемического инсульта или ТИА. Имеются убедительные данные крупных РКИ и мета-анализов о том, что высокие дозы явно лучше влияют на прогноз, чем более низкие дозы. Высокие дозы находят также применение в случаях, когда при использовании меньших дозировок не удается достичь «целевых уровней» ХС ЛПНП. Еще раз отметим, что высокие дозы аторвастатина отлично переносятся.

Низкие дозы аторвастатина (10 мг в сутки или 20 мг в сутки) следует назначать при менее высоком сердечно-сосудистом риске, например, у многих больных с АГ, неосложненным СД 2-го типа, у некоторых пациентов с хронической ИБС. Имеется доказательная база, свидетельствующая о значимом вазопротекторном и улучшающем прогноз эффекте именно таких небольших доз аторвастатина. В частности, речь идет о снижении риска развития инфарктов миокарда и мозговых инсультов на 40–50%. Низкие или средние дозы качественного статина будут очень действенными у перечисленных категорий больных. Кроме того, низкие и средние дозы препарата по экономическим соображениям могут быть использованы в части случаев при очень высоком уровне сердечно-сосудистого риска. Отмечу, что если высокая доза препарата необходима, не следует бояться ее назначения. Важно, чтобы в ее эффективность и хорошую переносимость поверил сам врач и передал это доверие пациенту.

Беседу вела Юлия Когут