

УДК: 616-08-039.73

СТАТИНОТЕРАПИЯ: РЕАЛИИ НАШЕГО ВРЕМЕНИ

Алексеева К.Н., Гайдуллина Л.Г., Ильдер И.В.

ЧГУ им. И.Н. Ульянова-Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары,

e-mail: ksyusha7nss@yandex.ru

Высокоинтенсивная терапия статинами не только снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшает клиническое течение заболеваний, но и позволяет замедлить прогрессирование и даже способствует регрессу атеросклероза сонных и коронарных артерий. Несмотря на большую доказательную базу и наличие многочисленных аргументов в пользу необходимости контроля липидного обмена, в первую очередь уровня ХС ЛПНП, при помощи статинов, в реальной клинической практике их большой потенциал используется явно недостаточно. Однако какие бы амбициозные цели не ставили бы перед собой врачи, две проблемы на практике остаются основным препятствием на пути снижения сердечно-сосудистого риска. Первая проблема — это недостаточная частота назначения статинов и вторая — низкая доля достижения целевых уровней ХС и ХС ЛПНП. Представлены цели исследования, материалы и методы, результаты нашего исследования.

Ключевые слова: статины, сердечно-сосудистые осложнения, ХС(холестерин), ХС ЛПНП (липопротеиды низкой плотности).

STATINOTHERAPY: THE REALITIES OF OUR TIME

Alekseeva K.N., Gajdullina L.G., Il'der I.V.

CSU them. I.N. Ulyanov-Chuvash State University, Russia, Cheboksary, e-mail:

ksyusha7nss@yandex.ru

High-intensity statin therapy not only reduces the risk of cardiovascular complications, improves the clinical course of diseases, but also slows the progression and even promotes the regression of carotid and atherosclerosis. Despite the large body of evidence and the numerous arguments in favor of the need to control lipid metabolism, first of all, the LDL XC levels, with the help of statins, are clearly underutilized in real clinical practice. However, no matter what ambitious goals doctors would set themselves, two problems in practice remain the main obstacle to reducing cardiovascular risk. The first problem is the insufficient frequency of statin prescribing and the second is the low frequency of reaching the target levels of LDL cholesterol and cholesterol. The research goals, materials and methods, the results of our research are presented.

Keywords: statins, cardiovascular complications, HS (cholesterol), LDL cholesterol (low density lipoproteins).

Из года в год лидирующие позиции в структуре общей смертности населения занимают сердечно-сосудистые заболевания. Из них 52,6% составляет ишемическая болезнь сердца, а 30,3% инсульты, отмечается неуклонный рост этих заболеваний [4]. Несомненно, в профилактике этих заболеваний необходимо комплексное воздействие на факторы риска: лечение артериальной гипертензии, отказ от курения, коррекция гипер- и дислипидемии, а также нарушений углеводного обмена, снижение массы тела. Важное место в коррекции липидных нарушений занимают статины.

Многочисленные исследования демонстрируют высокий процент неэффективности лекарственной терапии у хронических больных, обреченных на пожизненную терапию [11]. Имеются доказательства, что в большинстве случаев неэффективность связана с недостаточной приверженностью к приему препаратов. Проблема низкой приверженности статинотерапии актуальна для многих стран.

Цель исследования: оценить эффективность и приверженность к лечению статинами больных ишемической болезнью сердца, а также изучить отношение врачей к липидснижающей терапии в Чувашской Республике.

Исследование проводилось на базе кардиологических отделений №1 и №4 БУ «Республиканский кардиологический диспансер» г. Чебоксары. Обследовано 48 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте от 44 до 90 лет, находившихся на стационарном лечении в феврале - марте 2019 года. Средний возраст составил $64 \text{ года} \pm 0,59$. Обследование больных включало клинические, лабораторные (липидограмма) и инструментальные (эхокардиографическое исследование - ЭХОКГ, ультразвуковое доплерографическое исследование брахиоцефальных артерий - УЗДГ БЦА и др.) методы, а также анкеты. Кроме этого, проведено анкетирование 35 врачей общей практики со стажем работы от 5 до 39 лет. Для статистической обработки результатов исследования использовались параметры описательной статистики: число наблюдений (n), средняя арифметическая (M), средняя ошибка средней арифметической (m).

Большинство сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) имеют атеросклеротическую природу, а нарушения липидного профиля играют немаловажную роль, запуская, наряду с другими факторами риска, сердечно-сосудистый континуум и способствуя развитию сердечно-сосудистых осложнений. Впервые роль липидов в развитии ССЗ в популяции была установлена в Framingham study [9]. С момента публикации первых результатов этого исследования было показано, что с возрастом уровень холестерина (ХС) растет, увеличение уровней ХС и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) повышает смертность, снижение этих показателей увеличивает выживаемость, пациентов.

В настоящее время практически все клинические рекомендации по лечению и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) относят значение ХС ЛПНП выше определенного уровня к факторам повышенного риска развития ССЗ и ассоциированных с ними осложнений, и поэтому это состояние нуждается в лечении.

Высокоинтенсивная терапия статинами, снижая содержание общего ХС и ХС ЛПНП, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшает клиническое течение

заболеваний, позволяет замедлить прогрессирование и даже способствует регрессу атеросклероза церебральных, периферических и коронарных артерий.

Например, в исследовании METEOR было выявлено достоверное уменьшение толщины комплекса интима–медиа сонных артериях в сравнении с группой плацебо у больных, получавших розувастатин в дозе 40 мг в сутки в течение 2 лет. Отмечено снижение среднего уровня ХС ЛПНП с 4,01 до 2,02 ммоль/л (на 49%) [8]. В клиническом исследовании ASTEROID 507 больных стабильной ИБС в течение 2 лет получали розувастатин 40 мг в сутки либо плацебо. В группе активной терапии средний уровень ХС ЛПНП снизился на 53,2% – с 3,39 до 1,58 ммоль/л, что сопровождалось уменьшением средней величины стеноза с 35,7 до 34,5% диаметра сосуда по данным коронароангиографии и уменьшением объема атеромы на 14,7% по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) [6]. Таким образом, применение статинов сопровождается значительным снижением уровня ХС ЛПНП, уменьшением скорости прогрессирования и даже регрессом атеросклеротических бляшек и достоверным снижением риска развития сосудистых осложнений, в том числе риска сердечно-сосудистой и общей смертности [3].

Несмотря на большую доказательную базу и наличие многочисленных аргументов в пользу необходимости контроля липидного обмена, в первую очередь уровня ХС ЛПНП, при помощи статинов, в реальной клинической практике их большой потенциал используется явно недостаточно.

В зарубежных исследованиях показано, что более 50 % пациентов прекращают прием статинов в течение 1 года после начала лечения [12]. Опубликован ряд работ, в которых приводятся удручающие цифры, характеризующие частоту приема препаратов и достижение целевых значений ХС ЛПНП. Российские результаты еще более драматичны. Как было показано в исследовании (2008) уже через 3-6 мес. прием статинов продолжили только 43,3% пациентов [1]. В исследовании ЭССЕ-РФ доля пациентов очень высокого риска, достигших целевых уровней, составила 7,7% [5]. Однако, какие бы амбициозные цели не ставили перед собой врачи, две проблемы на практике остаются основным препятствием на пути снижения сердечно-сосудистого риска. Первая проблема — это недостаточные дозы статинов и вторая — низкая частота достижения целевых уровней ХС и ХС ЛПНП. Для определения риска сердечно-сосудистых осложнений в рамках первичной профилактики используется ряд клинических шкал; в европейских и российских рекомендациях расчет риска производится на основании шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation – систематическая оценка коронарного риска), по которой определяется 10-летний риск сердечно-сосудистой смерти [2]. При наличии ССЗ или приравненных к ним состояний (сахарный диабет, почечная

недостаточность, периферический атеросклероз, аневризма аорты) риск считается очень высоким.

Выделяют 4 степени сердечно-сосудистого риска: низкий, умеренный, высокий и очень высокий [2]. В таблице указаны категории пациентов с очень высоким и высоким риском, которым показана статинотерапия с обязательным достижением целевого уровня ХС ЛПНП. В целом в рекомендациях ESC/EAS выделено 14 групп пациентов, для которых обсуждаются особенности статинотерапии: комбинированная наследственная гиперлипидемия; дети; женщины; пожилые лица; пациенты с СД и метаболическим синдромом (МС); пациенты с острым коронарным синдромом и кандидаты на чрескожные коронарные вмешательства; с сердечной недостаточностью и пороками сердца; с аутоиммунными заболеваниями; с хронической болезнью почек; с заболеваниями периферических артерий; с инсультом; инфицированные вирусом иммунодефицита человека; с расстройством психики [7].

Таблица. Категории сердечно-сосудистого риска [2].

Риск	Факторы риска
Очень высокий	<p>Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий.</p> <p>Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации.</p> <p>СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурия или одним из факторов риска (курение, АГ, ДЛП).</p> <p>ХБП тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73м²).</p> <p>10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE $\geq 10\%$</p>
Высокий	<p>Уровень одного из ФР заметно повышен, в частности, общий ХС > 8 ммоль/л или АГ $\geq 180/110$ мм.рт.ст;</p> <p>Наличие необструктивной (стеноз 20-49%) атеросклеротической бляшки любой локализации;</p> <p>Большинство других пациентов с СД (некоторые молодые люди с диабетом 1 типа могут быть с низким или умеренным риском;</p> <p>Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73м²);</p> <p>10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE ≥ 5 и $< 10\%$</p>
<p>Примечания: АГ-артериальная гипертония, ДЛП- дислипидемия, СКФ-скорость клубочковой фильтрации, ССЗ-сердечно-сосудистые заболевания; ХБП-хроническая болезнь почек.</p>	

Среди лекарственных препаратов, используемых для лечения гиперхолестеринемии, статины занимают центральное место. Статины уменьшают синтез ХС в печени путем конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы. Снижение внутриклеточной концентрации ХС способствует повышению экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что снижает концентрацию циркулирующего ХС ЛПНП и других липопротеидов, содержащих апоВ. Степень снижения уровня ХС ЛПНП дозозависимая и варьирует у различных статинов (рис. 1).

Как видно из данных, представленных на рис. 1, розувастатин обладает наибольшей гиполипидемической эффективностью среди всех статинов, применяемых в клинической практике. Очевидно, что диапазон доз розувастатина от 5 до 40 мг/сут перекрывает весь спектр необходимых лечебных воздействий, от умеренного риска (снижение уровня ХС ЛПНП на 30% при использовании дозы 5 мг/сут) до очень высокого (доза 20–40 мг/сут, снижение уровня ХС ЛПНП на 55–63%). Ближайший по активности статин – аторвастатин в максимальной дозе 80 мг снижает уровень ХС ЛПНП до 50%. В одном из исследований реальной клинической практики было выявлено дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП (рис. 2) у пациентов при переходе с аторвастатина в более высокой дозировке на розувастатин в более низкой дозировке [10].

Рис. 1. Результаты сравнительных исследований по изучению статинов (снижение уровня ХС ЛПНП в зависимости от дозы): розувастатин обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50% [7, 13, 14].

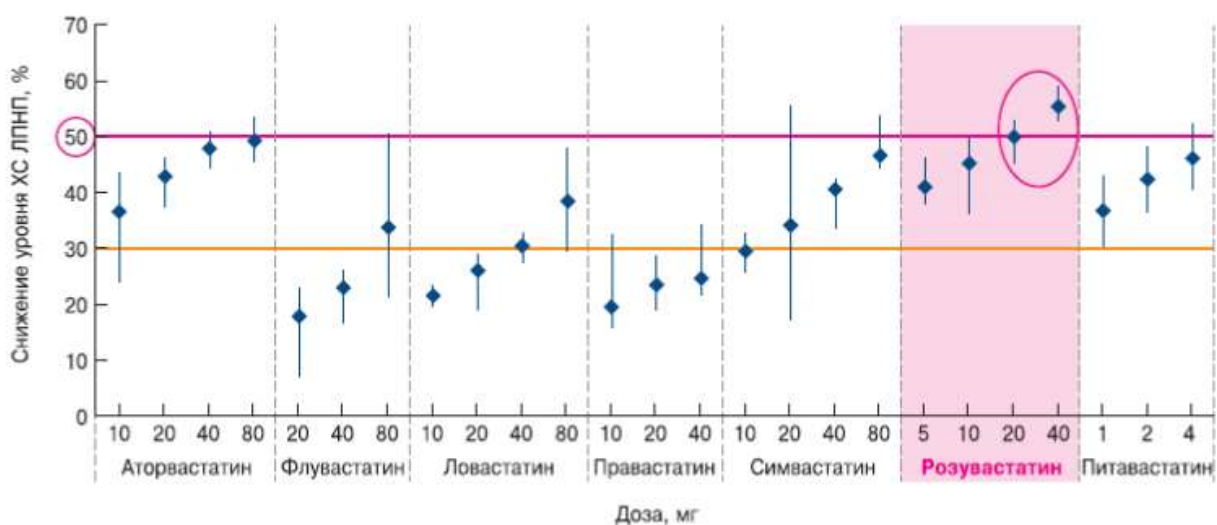
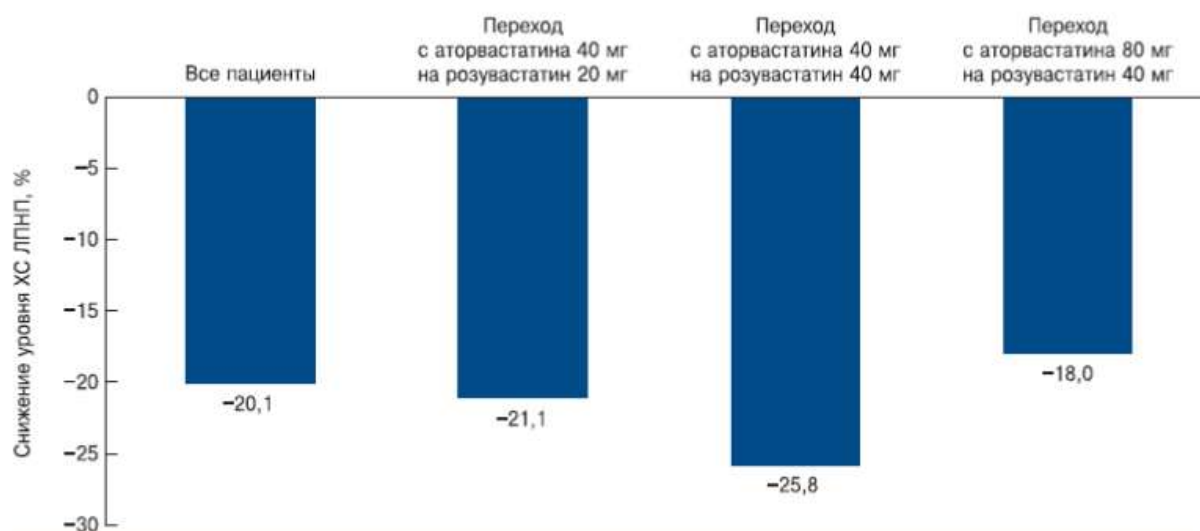


Рис. 2. Дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП (средние значения) при переходе с терапии аторвастатином на терапию розувастатином (n = 136; p <0,01). Переход с

аторвастатина в более высоких дозах на розувастатин в более низких дозах, так же, как и переход с аторвастатина на розувастатин в эквивалентных дозах, способствует дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП [10].



Все опрошенные врачи общей практики используют в терапии статины, 1/3 из них комбинируют их с другими липидснижающими препаратами. 74% считают, что статины эффективны и безопасны, а 26% полагают, что они эффективны, но не безопасны. 50% рекомендует пациентам с ИБС аторвастатин, 48% - розувастатин, лишь 2%- симвастатин. 83% врачей считают, что эффективнее розувастатин, а 17% - аторвастатин. 65% докторов применяют статин при ИБС в стартовой дозе 10-20 мг, 31% - в дозе 5-10 мг, только 4% использует дозы 20-40 мг. Все респонденты ответили, что назначают статины только при высоком и очень высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний, но не при умеренном риске, как регламентируют клинические Российские и Европейские рекомендации [2,6]. 63% докторов полагают, что 25-50% их больных достигают целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП, а 34% считает, что меньше 25% пациентов, 3% врачей – больше 51% их больных. Все респонденты полагают, что целевой уровень ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска составляет менее 1,5 ммоль/л, а по целевому значению общего ХС мнения разошлись: 74% считает, что должный уровень холестерина составляет меньше 4 ммоль/л, а 26% - менее 4, 5 ммоль/л. Если пациент с ИБС не достигает целевых уровней, то 50% врачей увеличивают дозу, 33% меняют препарат на другой статин, 10% добавляют новый препарат, а 7% продолжают лечение в прежней дозе.

Среди обследованных больных ИБС 58% оказались городскими жителями, 42% - жителями села. Женщин было 54%, мужчин - 46%. 58% пациентов имели среднее образование, а 42% - высшее. 35% являются инвалидами II и III группы.

Курят только 6% обследованных, 52% употребляют алкоголь и не соблюдают рекомендованную гипохолестериновую диету. У 40% больных отмечена отягощенная наследственность по ССЗ (у 47% инфаркт миокарда, у 42% инсульт, у 11% - сахарный диабет у родственников 1 степени родства). Артериальная гипертензия в анамнезе у 96%. 35% обследованных перенесли инфаркт миокарда, 47% больных было проведено чрезкожное вмешательство, 29% - коронарное шунтирование. ЭХОКГ исследование выявило у 79% пациентов диастолическую дисфункцию левого желудочка, у 88% наблюдалась нормальная фракция выброса. У всех больных обнаружены признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий, у 67% из них стенозирующий. 63% респондентов принимали аторвастатин, 17% розувастатин, 20% симвастатин, причем в большинстве своем - российского производства (90%). У 77% больных дозировка статина по сравнению с началом приема не менялась, у 13% уменьшилась, и только у 10% увеличилась. 40% пациентов самовольно делают перерывы в лечении статинами, в качестве основных причин они назвали боязнь побочных эффектов и то, что у них закончился препарат.

У обследованных пациентов очень высокого риска, страдающих ИБС, значения целевых уровней ХС ЛПНП составили $3,0 \pm 0,84$ ммоль/л, а общего ХС $4,9 \pm 1,17$ ммоль/л. Только 23% больных достигли целевого уровня общего ХС и 8% - целевых значений ХС ЛПНП. Хотя согласно клиническим рекомендациям у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний значение ЛПНП должно быть меньше 1,5 ммоль/л, а целевой уровень холестерина менее 4 ммоль/л [2].

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы.

1. 92% пациентов очень высокого риска не достигают целевого уровня ЛПНП, хотя 63% врачей полагают, что 25-50% их больных находятся на целевых значениях липидов.
2. Средние значения общего ХС и ХС ЛПНП у пациентов ИБС оказались на уровне $4,9 \pm 1,17$ ммоль/л и $3,0 \pm 0,84$ ммоль/л соответственно.
3. У 76% больных доза статинов не титруется, несмотря на то, что они не достигают рекомендованных уровней липидов, в то же время 50% врачей ответили, что увеличивают дозу препаратов.
4. 40% пациентов очень высокого риска делают перерывы в лечении статинами в связи с тем, что закончился препарат и боязни побочных эффектов.

Список литературы.

1. Агеев Ф. Т., Аверин Ю. П. Что обычно делает обыкновенный больной с выписанными ему в поликлинике 1-2 таблетками симвастатина? Часть 2. Данные социологического опроса пациентов, которым врач назначил симвастатин, проведенного в рамках Российской федеральной программы исследований. Сердце. -Москва, 2008- 7 (5). - с.311-315.

2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. М.; 2017.
3. Лутай М.И., Голикова И.П. Исследование JUPITER: новые горизонты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Медична газета «Здоров'я України». № 3/1 март - Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия. 2015.
4. РОССТАТ. Демографический ежегодник России. Официальное издание, 2015.
5. Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15(4):с. 29-37.
6. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006 Apr; 295(13):c.1556-1565.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2016 Oct; 37(39):c.2999-3058.
8. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-medial thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. JAMA 2007 Mar; 297(12):c.1344-1353.
9. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, et al. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study. Ann Intern Med 1964; 61: c.888-899.
10. Lewis S, Olufade T, Anzalone D, Johnston S. Real-world changes in LDL-C among high-risk patients switching from atorvastatin to rosuvastatin. Journal of Clinical Lipidology 2016 May-June; 10(3):c.691-692.
11. Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How Do We Improve Patient Compliance and Adherence to Long-Term Statin Therapy? Cur atheroscler rep 2013; 15 (1): c.291.
12. Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother 2010; 44 (9): c.1410-1421.
13. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. International Journal of Clinical Practice 2005 Feb; 59(2):c.239-252.
14. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2010 Apr; 35(2):c.139-151.