

**И.В. Давыдова**

Давыдова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

## Гиполипидемическая терапия у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротической природы, в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), в настоящее время представляют важнейшую медико-социальную проблему, являясь ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. При этом как минимум 75% случаев сердечно-сосудистой смерти (ССС) приходится на страны с низким и средним уровнем доходов. В Украине заболеваемость и смертность вследствие ССЗ в 1,5–2 раза выше, чем в экономически развитых странах Европы и Северной Америки. Основными причинами утраты трудоспособности жителей нашей страны, существенно снижающими продолжительность жизни, ухудшающими ее качество и прогноз, являются ИБС и инсульт. Около 68–70% всех случаев ССС обусловлены ИБС, доля инсульта достигает 20–22% и имеет тенденцию к дальнейшему росту. При этом любое атеротромботическое заболевание существенно повышает риск повторного сердечно-сосудистого события. Так, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в 5–7 раз повышает риск повторного, в том числе фатального, ИМ и в 3–4 раза — нарушения мозгового кровообращения. В свою очередь, перенесенное нарушение мозгового кровообращения в 2–3 раза повышает риск развития ИМ и в 9 раз — повторного ишемического инсульта. Важнейшей медико-социальной проблемой остается артериальная гипертензия (АГ) — важный фактор риска (ФР) таких тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как ИМ, сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения.

У лиц с отсутствием каких-либо симптомов, но подверженных влиянию множественных ФР, 10-летняя вероятность развития ИМ или коронарной смерти превышает 20%, то есть сопоставима с таковой пациентов с хронической ИБС. Это может объясняться тем, что гемодинамически значимый сосудистый стеноз возникает лишь на относительно поздних стадиях атерогенеза, и клиническая симптоматика ИБС может отсутствовать даже при значительном размере атеромы. Как показали результаты исследования венечных артерий трансплантированных сердец, полученных от погибших людей, считав-

шихся при жизни здоровыми, в возрасте <20 лет атеросклеротическое поражение имело место в 17%, 20–29 лет — 30%; 30–39 лет — 60%; 40–49 лет — 70%; >50 лет — 85% случаях. В исследовании PDAY при гистологическом изучении срезов коронарных артерий показано, что атеросклеротическое поражение интимы присутствует даже у подростков. Установлено также, что при наличии гиперхолестеринемии относительный риск атеросклеротического поражения II–III стадии составляет 2,04, IV–V стадии — 2,59.

Таким образом, **грань между первичной и вторичной профилактикой атеросклероза весьма иллюзорна, и бессимптомным лицам со множественными ФР следует назначать такую же антиатеросклеротическую терапию, как и пациентам с манифестными формами ИБС.**

### Гиполипидемическая терапия у пациентов с ССЗ

Современная концепция предупреждения прогрессирования атерогенеза и тромбообразования, наряду с мероприятиями по модификации образа жизни, предусматривает применение в комплексе фармакотерапии лекарственных средств (ЛС) группы ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы — статинов. Эти ЛС предложены в 1980-х годах в качестве наиболее эффективных гиполипидемических препаратов, способных замедлять патогенез атеросклероза — патоморфологической и патогенетической основы большинства ССЗ.

В основе гиполипидемического действия статинов лежит подавление синтеза холестерина (ХС) в гепатоцитах за счет ингибирования ключевого фермента — ГМГ-КоА-редуктазы, в результате чего снижается образование предшественника ХС мевалоната. Как следствие на мембране гепатоцитов компенсаторно повышается плотность рецепторов, связывающих ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что, в свою очередь, обуславливает снижение его концентрации в плазме крови.

Отметим, что отсутствие клинических проявлений атеросклероза не означает отсутствия высокого ССР. Согласно положениям современных клинических руководств, диапазон пациентов высокого ССР,

которым показана терапия статинами, довольно широк и включает в том числе лиц без клинических проявлений ИБС, но с присутствием множественных ФР (при риске развития ССЗ в течение 10 лет по шкале SCORE  $\geq 5\%$ ), со значительным повышением хотя бы одного ФР или наличием неблагоприятного семейного анамнеза в отношении раннего развития ССЗ. ССР часто недооценен у пациентов с АГ — одним из важнейших факторов ССР. При сочетании АГ с курением и гиперхолестеринемией вероятность ССС в 8 раз выше по сравнению с соответствующим показателем у лиц аналогичного возраста без этих ФР.

Сегодня статины являются обязательным компонентом лечения пациентов высокого и очень высокого ССР, целесообразность их применения с целью первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактики у таких больных не вызывает сомнений. Применение статинов показано с целью:

- снижения ССР у пациентов с острой и хронической ИБС, АГ, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и различными формами семейных дислипидемий;
- первичной и вторичной профилактики инсульта у лиц с ФР его развития;
- замедления прогрессирования и улучшения течения атеросклеротического поражения периферических артерий.

За многолетнюю историю применения препаратов этой группы в повседневной клинической практике накоплена обширная доказательная база, подтверждающая их эффективность в первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактике. Во многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показана способность статинов эффективно и безопасно снижать ССС и существенно улучшать прогноз пациентов.

Обширная доказательная база, подтверждающая эффективность статинов в первичной сердечно-сосудистой профилактике у пациентов с АГ, стала основанием для включения этих препаратов в современные международные рекомендации по лечению АГ. Согласно действующим европейским и украинским руководствам, статины следует применять в комплексной фармакотерапии АГ, направленной на снижение высокого суммарного ССР. Статины показаны всем пациентам с АГ

и другими доказанными ССЗ и/или СД. У пациентов с АГ и нормальными уровнями общего ХС (ОХС) и ХС ЛПНП оценивают риск развития ССО по другим показателям. Если этот риск составляет  $\geq 20\%$  в течение ближайших 10 лет, то независимо от исходного уровня липидов больным следует назначить статины.

### Органопротекторные свойства статинов

В настоящее время доказаны кардио-, вазо-, нефро- и церебропротекторные эффекты статинов. Статинотерапия позволяет снизить риск ремоделирования левого желудочка, обеспечить регресс атеросклеротической бляшки, уменьшить толщину комплекса интима — медиа и выраженность эндотелиальной дисфункции. Показана способность статинов оказывать благоприятное влияние на архитектонику мышечного слоя артерий, что предотвращает ухудшение их эластических свойств и замедляет темпы прогрессирования АГ. В исследовании SHIPAS применение статинов на протяжении 6 мес у пациентов пожилого возраста с АГ и умеренной гиперхолестеринемией способствовало достоверному улучшению показателей жесткости артериальной стенки.

В большинстве крупных РКИ, подтверждающих органопротекторные эффекты статинотерапии, применяли аторвастатин. Так, в субанализе исследования ASCOT-LLA показана способность аторвастатина в дозе 10 мг/сут снижать скорость распространения пульсовой волны, что свидетельствовало об улучшении эластических свойств крупных артерий.

**Церебропротекторный эффект** статинов продемонстрирован в исследованиях CARE, HPS, LIPID, PLAC 1, PROSPER, в которых установлена способность ЛС этой группы снижать риск инсульта у пациентов высокого ССР. При этом наиболее убедительные данные получены для аторвастатина: у пациентов, применявших этот препарат, частота инсульта снизилась почти на 50%.

**Нефропротекторный эффект** статинов проявляется в снижении микроальбуминурии и темпов уменьшения скорости клубочковой фильтрации. Выявлено благоприятное влияние аторвастатина на показатели функции почек. В исследованиях GREACE, ALLIANCE, TNT на фоне терапии аторвастатином отмечено повышение клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации, в PLANET I и PLANET II — эффективность аторвастатина в высоких дозах (80 мг/сут) в снижении выраженности протеинурии у больных СД 2-го типа и гиперхолестеринемией.

**Антиатеросклеротический эффект** статинов продемонстрирован в работах с применением аторвастатина и розувастатина. В частности, в исследованиях REVERSAL и ESTABLISH применение аторвастатина приводило к уменьшению объема атеросклеротической бляшки.

### Принципы статинотерапии

Согласно современной концепции коррекции дислипидемии рекомендовано

задействовать гипополипдемические свойства статинов максимально эффективно, основываясь на таких основных принципах:

- «*чем раньше, тем лучше*» — начало статинотерапии должно способствовать раннему снижению риска сердечно-сосудистых событий;
- «*чем ниже, тем лучше*» — для более интенсивного снижения уровня ХС ЛПНП с целью более существенного регресса ССР;
- «*чем дольше, тем лучше*» — для достижения наиболее длительного гипополипдемического эффекта, сдерживания процессов атерогенеза и его дестабилизации с целью существенного увеличения продолжительности жизни пациентов.

### Цель и критерии эффективности статинотерапии

Определяющим показателем для достижения максимально возможного положительного эффекта по улучшению прогноза больных с высоким ССР является степень снижения уровней ОХС и ХС ЛПНП, что полностью согласуется с принципом статинотерапии «*чем ниже, тем лучше*». Метаанализ 164 РКИ показал, что регресс частоты сердечно-сосудистых событий напрямую зависит от интенсивности снижения уровня ХС ЛПНП. Снижение этого показателя в среднем на 0,5; 1,0; 1,6 и 1,8 ммоль/л способствует снижению ССР на 20; 31; 51 и 61% соответственно.

Главная цель статинотерапии у лиц с ИБС — снижение риска ССО и увеличение продолжительности жизни. Основным критерием эффективности и одновременно задачей лечения является достижение целевого уровня ОХС  $< 4,5$  ммоль/л, ХС ЛПНП  $< 2,5$  ммоль/л, при очень высоком риске развития тяжелых ССО —  $< 1,8$  ммоль/л.

### Начало статинотерапии

Раннее начало статинотерапии позволяет предупредить развитие  $> 30$ – $50\%$  фатальных и нефатальных ССО у лиц с диагностированной ИБС. Применение статинов у пациентов с ИБС в сравнительно молодом возрасте может способствовать существенному снижению у них ССР. Принцип раннего начала статинотерапии особенно важен у больных с очень высоким ССР, в частности у лиц с острым коронарным синдромом (ОКС). Как показали результаты исследования MIRACL, применение аторвастатина в течение первых 24–96 ч после госпитализации приводит к достоверному снижению частоты всех кардиоваскулярных событий (смерть от любой причины, нефатальный ИМ, реанимация после остановки сердца, прогрессирующая стенокардия) на 16% по сравнению с плацебо, и это преимущество отмечают уже после первых 4 нед терапии.

### Применение статинов при нормальном уровне ХС

В исследовании HPS продемонстрирована способность статинов снижать ССР у пациентов не только с высоким уровнем ХС ЛПНП, но и при его начальном нормаль-

ном значении. Полагают, что более интенсивное снижение уровня ХС дает пациентам с ИБС дополнительные возможности по предупреждению прогрессирования атеросклероза и развития тяжелых ССО. Успех лечения также обусловлен широким спектром плеiotропных эффектов статинов. В связи с этим лицам с доказанной ИБС статины следует назначать независимо от начального уровня атерогенных фракций липидов крови. Результаты этого исследования **подтверждают необходимость применения статинов у пациентов с ИБС с нормальными показателями липидного обмена, поскольку нижняя граница уровня ХС, при которой не достигался бы прогностически благоприятный эффект статинов, не установлена.**

### Подбор оптимальных доз статинов

Современные рекомендации по лечению ИБС предусматривают назначение более агрессивной гипополипдемической терапии с применением статинов в дозах, достаточных для достижения целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП. В начале терапии их подбирают в зависимости от степени индивидуального ССР, начального уровня липидов и ответа на предыдущее лечение. Повышать дозу статинов следует не ранее чем через 1 мес (период, необходимый для достижения максимального эффекта).

В исследовании CURVES показано, что аторвастатин в любой разрешенной к применению дозе (10–80 мг/сут) способствует более выраженному (на 38–54%) снижению уровня ХС ЛПНП, чем эквивалентные дозы симвастатина, правастатина, ловастатина и флувастатина. Доза аторвастатина на старте лечения при стабильной ИБС — 20 мг/сут — позволяет быстро (в течение 12 нед) достичь целевого уровня ХС ЛПНП и удерживать его довольно долго у большинства больных.

В исследовании GREACE пациенты со стабильной ИБС на фоне стандартной терапии в течение 3 лет получали аторвастатин в средней дозе 24 мг/сут. Целевых показателей липидов крови достигли 95% из них, при этом уровень ХС ЛПНП снизился в среднем на 46%, триглицеридов — на 31%, концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) повысилась на 7%. Риск общей смертности при монотерапии аторвастатином достоверно снизился на 43%, ССС — на 47%, нефатального ИМ — на 59%, нестабильной стенокардии — на 52%, частота развития хронической сердечной недостаточности — на 50%, необходимость в проведении реваскуляризации — на 51%.

У пациентов с очень высоким ССР в зависимости от клинической ситуации и индивидуальной степени нарушения липидного обмена дозу статинов повышают в 2–4 раза (например 40–80 мг/сут аторвастатина).

### Длительность статинотерапии и решение вопроса о ее прекращении

Нередко врачи необоснованно рекомендуют пациентам делать перерывы

в применении статинов или снизить назначенную изначально дозу до минимальной. Однако в исследованиях с применением статинов, в частности аторвастатина, многократно подтверждена не только их эффективность, но и безопасность даже при применении в максимальных дозах. Дозу статина определяют индивидуальным ССР; при необходимости их можно применять в средних и высоких дозах без предварительного титрования. Не следует снижать дозу статина, если она соответствует степени ССР больного и хорошо переносится. Это в полной мере относится и к большим АГ. **Главная задача врача — как можно скорее снизить уровень липидов крови до целевых значений для скорейшего уменьшения ССР.**

Польза от применения статинов возрастает с увеличением продолжительности терапии. По данным метаанализа 58 РКИ, снижение уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л сопровождается уменьшением частоты возникновения ИБС в течение 1-го года на 11%, 2-го — на 24%, через 3–5 лет — на 33%. **Для максимальной снижения ССР и улучшения прогноза (основная цель применения статинов) принимать их следует регулярно (ежедневно) в течение длительного времени.**

Синдром отмены для статинов не характерен, однако необоснованно их отменять не следует, поскольку последствия прекращения статинотерапии довольно серьезны. В частности уровень атерогенных фракций липидов крови возвращается к исходному примерно через 1 мес, а благоприятный плейотропный эффект, не зависящий от обмена ХС, исчезает через 23 дня. Соответственно нивелируется эффект снижения ССР.

Наиболее неблагоприятные последствия возникают у лиц с ОКК. В исследованиях PRISM и GRACE показано, что отмена статинов у таких больных в течение 1-х суток после ОКК повышает риск ССО, в том числе госпитальной смерти, в 2–3 раза, по сравнению с пациентами, продолжавшими лечение. Это объясняют тем, что отмена статинов, способных за счет плейотропии улучшать состояние эндотелия и реологические свойства крови, при ОКК провоцирует возникновение дополнительных тромботических эпизодов и снижает биодоступность оксида азота. Наибольший риск неблагоприятных последствий отмены статинов отмечен у лиц пожилого возраста, пациентов с ОКК и при высокой активности маркеров воспаления.

Итак, **для существенного улучшения прогноза жизни и снижения риска ССО пациентам с ИБС необходимо принимать оптимальные дозы статинов ежедневно в течение не менее 3–5 лет без необоснованного снижения дозы и самостоятельного преждевременного прекращения лечения.**

**Все ли статины одинаково эффективны?**

Статины характеризуются не только различной гиполипидемической активностью, но и неодинаковым влиянием на ате-

рогенез и снижение ССР. Именно поэтому **необходимо применять хорошо изученные и проверенные статины с доказанным мощным гиполипидемическим действием, способные подавлять прогрессирование атеросклероза (а лучше — приостанавливать или вызывать его обратное развитие), эффективно и безопасно снижать ССР в кратчайшие сроки при минимальных экономических затратах.**

Эталонным препаратом группы статинов является аторвастатин — наиболее изученное и широко применяемое в клинической практике ЛС этого ряда. При его применении быстрее и у большего количества пациентов удается достичь целевого уровня ХС ЛПНП. Необходимое снижение атерогенных фракций липидов на фоне применения аторвастатина отмечают у 90% пациентов. Сроки наступления максимального гиполипидемического эффекта при применении аторвастатина и розувастатина сопоставимы и составляют 4 нед. Высокая гиполипидемическая активность аторвастатина обуславливает его

способность более эффективно и быстро снижать риск ССО. Достоверное улучшение прогноза отмечено уже через 3 мес терапии аторвастатином у пациентов со стабильной ИБС (исследование GREACE) и через 1 мес — с ОКК (исследование MIRACL), в то время как для достижения аналогичных результатов при применении симвастатина требуется в 5–6 раз больше времени.

Основные результаты наиболее известных исследований эффективности аторвастатина приведены в таблице.

**Безопасность статинов**

Как правило, лечение статинами больные переносят хорошо. Благодаря тому, что эти ЛС действуют на ранних этапах синтеза ХС, токсичные промежуточные продукты не накапливаются, что обуславливает низкую частоту побочных эффектов. Повышение уровня печеночных трансаминаз, отмечаемое у 0,5–1,5% пациентов, зависит от дозы статинов. Применение статинов прекращают 1–3% больных, что сопоставимо с группой плацебо. Резуль-

**Таблица** Результаты наиболее известных исследований эффективности аторвастатина

Исследование	Основные результаты
CURVES (Comparative Study of HMG-CoA Reductase Inhibitor, Atorvastatin, Versus Equivalent Dose Strengths of Statins)	Преимущество аторвастатина в отношении снижения уровня ХС ЛПНП по сравнению с другими ЛС этой группы в пределах эквивалентных доз 10–40 мг/сут
GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary-Heart-disease Evaluation)	Подтверждение эффективности аторвастатина при его длительном применении: ↓ риска смерти от всех причин на 43% (p=0,0021), смерти от ИБС — на 47% (p=0,0017), нефатального ИМ — на 59% (p=0,0001), нестабильной стенокардии — на 52% (p=0,0032), частоты развития сердечной недостаточности — на 50% (p=0,021), реваскуляризации — на 51% (p=0,0011)
REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering)	Положительный эффект интенсивной гиполипидемической терапии аторвастатином на регресс атеросклероза коронарных артерий
ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial a Gear After Coronary Event)	Уменьшение размера атеросклеротической бляшки у применявших аторвастатин
AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment)	Преимущество интенсивной гиполипидемической терапии аторвастатином (80 мг/сут) по сравнению с ангиопластикой
ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression study)	↓ уровня ХС ЛПНП на 51%, ↓ уровня триглицеридов на 29% (аторвастатин в дозе 80 мг/сут); ↓ уровня ХС ЛПНП на 41%, ↓ уровня триглицеридов на 18% (симвастатин — 40 мг/сут)
ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm)	Эффективность аторвастатина в дозе 10 мг/сут в предупреждении ССО, в том числе ишемического инсульта
PROVE-IT TIMI-22 (Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22)	↓ уровня ХС ЛПНП до 1,8 ммоль/л (при интенсивной терапии) более эффективно в предупреждении сердечно-сосудистых событий, чем достижение стандартного уровня ХС ЛПНП 2,6 ммоль/л
TNT (Treating to New Targets Study)	Преимущество интенсивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут по сравнению с 10 мг/сут
ACCESS (Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study)	При применении статинов в начальных дозах целевой уровень ХС ЛПНП достигнут у 53% (аторвастатин), 38% (симвастатин), 28% (ловастатин) и 15% (правастатин и флувастатин) пациентов
ASPEN (Atorvastatin as Prevention of CHD Endpoints in Patients with Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus)	↓ смертности и основных коронарных и цереброваскулярных событий
SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)	↓ риска возникновения инсульта и ССО
CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)	↓ риска ССО на 32%; ↓ риска смерти на 27%
MIRACL (Miocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Lowering)	↓ смертности и нефатальных ишемических осложнений при применении аторвастатина в дозе 80 мг/сут в первые 24–96 ч после ОКК

таты метаанализа 44 клинических исследований, в которых наряду с эффективностью изучали побочные эффекты длительной статинотерапии, показали развитие осложнений, потребовавших отмены препарата у 3% больных, применявших аторвастатин, у 1% — плацебо и у 4% — другие статины. Случаи развития миопатии и рабдомиолиза не зарегистрированы.

Наиболее веским аргументом в пользу длительного применения статинов является отсутствие неблагоприятного влияния на общую смертность, которую можно рассматривать в качестве маркера, свидетельствующего о безопасности длительного приема этих ЛС. Кроме того, на основании результатов систематического обзора и метаанализа возможность повышения риска развития онкологических заболеваний при лечении препаратами этой группы не подтверждена.

### Приверженность пациентов статинотерапии

К сожалению, даже правильный выбор статина не означает решения проблемы низкой приверженности пациентов длительной терапии, особенно если ее эффективность не сопровождается субъективными ощущениями. Одним из возможных путей улучшения приверженности статинотерапии является повышение уровня знаний пациентов о причинах развития ССЗ и современных подходах к лечению. Нередко причиной отказа от статинотерапии является ее низкая эффективность, в связи с чем следует избегать применения недостаточно эффективных статинов и/или их в низких (неадекватных) дозах, не позволяющих достичь желаемых результатов. Необходим регулярный мониторинг побочных эффектов статинов, которые могут способствовать необоснованному прекращению лечения. В частности перед их назначением следует определить уровень печеночных трансаминаз и при подборе дозы статина (в течение первых 2–3 мес) ежемесячно его контролировать. Во время поддерживающей терапии биохимический анализ крови проводят 1 раз в 3–6 мес.

Существенной причиной плохой приверженности статинотерапии является ее экономическая недоступность для широких слоев населения, особенно в случае длительного применения ЛС. Решению этой проблемы могут способствовать препараты-генерики, основное преимущество которых заключается в сравнительно невысокой стоимости при достаточном терапевтическом эффекте, близком или идентичном оригинальному препарату. Однако на практике следует применять только генерические ЛС, отвечающие основным требованиям качественного генерика: с доказанной биоэквивалентностью, исследованиями эффективности препарата-генерика (терапевтическая эквивалентность), зарубежным и отечественным клиническим опытом применения, европейским качеством (соблюдение стандартов GMP, GCP) и низкой стоимостью терапии. Одним из таких генериков является Торвакард («Zentiva», Чехия), биоэквива-

лентность, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждены в специально спланированных клинических исследованиях. В частности в исследовании ATLET у пациентов с ИБС и АГ на фоне терапии препаратом Торвакард почти в 80% случаев достигнуты целевые уровни липидов крови. Гиполипидемическая эффективность препарата при применении в дозе 20 мг/сут у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией также изучена российскими исследователями: средний показатель ХС ЛПНП через 4 и 12 нед лечения достоверно снизился на 44 и 46% соответственно. Уровень ХС ЛПВП повысился по сравнению с исходным к концу 12-й недели на 6,3%, триглицеридов — достоверно снизился — на 14 и 24% через 4 и 12 нед терапии соответственно.

Таким образом, Торвакард продемонстрировал способность быстро и в значительной степени снижать уровень ХС ЛПНП, что крайне важно для ведения пациентов высокого ССР в повседневной клинической практике.

### Заключение

Сегодня, говоря о проведении гиполипидемической терапии, подразумевают прежде всего применение статинов, эффективность которых в снижении ССР и общей смертности (как в первичной, так и во вторичной сердечно-сосудистой профилактике) показана в ходе крупных клинических исследований. Данные этих исследований, а также результаты, полученные в клинической практике, стали основанием для признания несостоятельности гипотезы о необходимости дополнительного снижения ССР после применения статинов, поскольку остаточный риск на фоне лечения этими препаратами минимален.

Статинотерапия как одно из направлений эффективного влияния на процессы атерогенеза является неотъемлемым компонентом лечения кардиологических пациентов высокого ССР. При решении вопроса о назначении статинов следует тщательно оценить отношение польза/риск в каждой клинической ситуации и использовать персонализированный подход к лечению пациентов разных категорий.

Аторвастатин — эталонный препарат группы статинов — обладает доказанной клинической эффективностью в отношении быстрого и безопасного снижения уровня ОХС и ХС ЛПНП, регресса атеросклеротических бляшек и снижения ССР. В лечении пациентов с высоким ССР аторвастатин обладает следующими преимуществами:

- многолетний успешный опыт клинического применения;
- внушительная доказательная база (400 исследований с участием более 80 тыс. пациентов — MIRACL, CURVES, REVERSAL, ASCOT-LLA, ASAP, AVERT и др.);
- доказанное быстрое достижение целевых уровней липидов крови;
- уменьшение атеросклеротической бляшки;

- снижение риска развития ССО;
- достоверное влияние на уровень С-реактивного белка;
- широкий спектр других плейотропных эффектов;
- хороший профиль переносимости.

Торвакард — препарат аторвастатина с оптимальным соотношением цена/качество, применение которого в дозе 20 мг/сут позволяет снизить уровень ХС ЛПНП на >40% уже через 4 нед лечения; при применении препарата в дозе 40 мг/сут можно рассчитывать на более выраженное снижение концентрации ХС ЛПНП и достижение его целевых значений у большинства пациентов.

### Список рекомендованной литературы

- Грацианский Н.А.** (2011) Статины во вторичной профилактике атеросклеротических заболеваний сосудов. *Здоров'я України*, 9(262): 10–11.
- Очеретяная Н.** (2011) Атеросклероз как междисциплинарная проблема: место статинов в лечении пациентов высокого риска. *Здоров'я України*, 5: 26–27.
- Селюк М.Н.** (2015) Статины в лечении пациентов высокого риска: как обеспечить быстрый эффект и длительную приверженность к терапии? *Здоров'я України*, 5(354): 7–8.
- Соломенчук Т.М.** (2006) Статинотерапія при артеріальній гіпертензії: невичерпні можливості органопротекції і виживання хворих. *Здоров'я України*, 2(17): 53–55.
- Соломенчук Т.М.** (2009) Пациент с ИБС: можно ли улучшить прогноз? *Здоров'я України*, 18(1): 4 с.
- Соломенчук Т.Н., Левицкая О.Р., Музыка Н.И.** (2010) Антиатеросклеротический подход к снижению сердечно-сосудистого риска. *Здоров'я України*, 2(231): 22–23.
- Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al.** (2002) Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 18(4): 220–228.
- Browning D.R., Martin R.M.** (2007) Statins and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer*, 120(4): 833–843.
- Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al.; CARDS investigators** (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364(9435): 685–696.
- Dohi T., Miyauchi K., Okazaki S. et al.** (2010) Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis*, 210(2): 497–502.
- Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K. et al.** (1987) Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.*, 316(22): 1371–1375.
- Huisa B.N., Stemer A.B., Zivin J.A.** (2010) Atorvastatin in stroke: a review of SPARCL and subgroup analysis. *Vasc. Health Risk Manag.*, 6: 229–236.
- Jones P., Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D.** (1998) Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am. J. Cardiol.*, 81(5): 582–587.
- Knopp R.H., d'Emden M., Smilde J.G., Pockock S.J.** (2006) Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in

subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*, 29(7): 1478–1485.

**LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators** (2005) Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 352(14): 1425–1435.

**Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R.** (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 326(7404): 1423.

**Murphy S.A., Cannon C.P., Wiviott S.D. et al.** (2009) Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54(25): 2358–2362.

**Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al.; REVERSAL Investigators** (2004) Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291(9): 1071–1080.

**Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators** (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285(13): 1711–1718.

**Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al.; ASCOT investigators** (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361(9364): 1149–1158.

**Shinro M., Yasuyuki N., Tetsuhiro Y. et al.** (2005) Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness in Patients with Hyperlipidemia: Shiga Pravastatin

Atherosclerosis Study (SHIPAS) Group. *J. Appl. Res.*, 5(2): 397.

**Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H. et al.** (2001) Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 357(9256): 577–581.

**Smith D.G., McBurney C.R.** (2003) An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS). *Pharmacoeconomics*, 21 Suppl. 1: 13–23.

**Strong J.P., Malcom G.T., McMahan C.A. et al.** (1999) Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*, 281(8): 727–735.

**Waters D.D.** (2000) Medical therapy versus revascularization: the atorvastatin versus revascularization treatment AVERT trial. *Can. J. Cardiol.*, 16 Suppl. A: 11A–13A.

Получено 21.04.2015

## Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

### 1. Следует ли назначать бессимптомным лицам со множественными ФР такую же антиатеросклеротическую терапию, как и пациентам с манифестными формами ИБС?

- проведение антиатеросклеротической терапии у таких лиц целесообразно
- в проведении антиатеросклеротической терапии нет необходимости
- антиатеросклеротическая терапия у таких лиц противопоказана

### 2. Означает ли отсутствие клинических проявлений атеросклероза отсутствие высокого ССР?

- да
- нет

### 3. Диапазон пациентов высокого ССР, которым показана терапия статинами, включает в том числе лиц:

- без клинических проявлений ИБС, но с присутствием множественных ФР
- со значительным повышением хотя бы одного ФР
- с наличием неблагоприятного семейного анамнеза в отношении раннего развития ССЗ
- все вышеперечисленное

### 4. Применение статинов показано с целью:

- снижения ССР у пациентов с острой и хронической ИБС, АГ, СД 2-го типа и различными формами семейной дислипотеинемии
- первичной и вторичной профилактики инсульта у лиц с ФР его развития
- замедления прогрессирования и улучшения течения атеросклеротического поражения периферических артерий

### 5. Показаны ли статины в комплексной фармакотерапии АГ?

- да, эффективность статинов в первичной сердечно-сосудистой профилактике у пациентов с АГ подтверждена обширной доказательной базой
- статинотерапия у пациентов с АГ недостаточно эффективна в отношении снижения ССР

### 6. Перечислите доказанные на сегодня эффекты статинов:

- кардиопротекторный
- вазопротекторный
- нефропротекторный
- церебропротекторный
- все вышеперечисленные

### 7. В большинстве крупных РКИ, подтверждающих органопротекторные эффекты статинов, применяли:

- ловастатин
- правастатин
- atorvastatin
- розувастатин
- флувастатин
- симвастатин

### 8. Церебропротекторный эффект статинов продемонстрирован в исследованиях:

- GREACE
- CARE
- HPS
- LIPID
- ALLIANCE
- PLAC 1
- TNT
- PROSPER

### 9. Нефропротекторный эффект статинов

### продemonстрирован в исследованиях:

- GREACE
- CARE
- HPS
- LIPID
- ALLIANCE
- PLAC 1
- TNT
- PROSPER
- PLANET I
- PLANET II

### 10. Антиатеросклеротический эффект статинов продемонстрирован в исследованиях:

- REVERSAL
- PLANET I
- PLANET II
- ESTABLISH
- PLAC 1

### 11. Какова главная цель статинотерапии у больных ИБС?

- снижение риска ССО
- увеличение продолжительности жизни

### 12. Целесообразно ли применение статинов у лиц с ИБС с нормальными показателями липидного обмена?

- да, поскольку нижняя граница уровня ХС, при которой не достигался бы прогностически благоприятный эффект статинов, не установлена
- нет доказательств эффективности статинотерапии у этой категории больных
- статинотерапия строго противопоказана
- показана статинотерапия в низких дозах, агрессивная статинотерапия строго противопоказана

### 13. Для существенного улучшения прогноза жизни и снижения риска ССО пациентам с ИБС необходимо:

- применять статины в оптимальных дозах ежедневно в течение не менее 3–5 лет
- применять статины в оптимальных дозах в зависимости от уровня липидов крови в течение не менее 1 года
- делать перерывы в применении статинов
- не допускать необоснованного снижения дозы и самовольного преждевременного прекращения лечения
- через 3–5 лет после начала статинотерапии допускается снижать назначенную изначально дозу до минимальной
- после нормализации показателей липидов крови следует продолжать лечение, снизив изначально назначенную дозу до минимальной

### 14. Эталонным препаратом группы статинов принято считать:

- ловастатин
- правастатин
- аторвастатин
- розувастатин
- флувастатин
- симвастатин

### 15. Как повысить приверженность пациентов статинотерапии?

- повышать уровень информированности пациентов о причинах развития ССЗ и современных подходах к лечению
- избегать применения недостаточно эффективных статинов и/или их в низких (неадекватных) дозах, не позволяющих достичь желаемых результатов

- проводить регулярный мониторинг побочных эффектов статинов, которые могут способствовать необоснованному прекращению лечения
- применять препараты-генерики с оптимальным соотношением цена/качество
- все вышеперечисленное

### 16. Генерический препарат аторвастатина Торвакард:

- характеризуется оптимальным соотношением цена/качество
- способствует быстрому и значительному снижению уровня ХС ЛПНП
- обладает высокой клинической эффективностью и безопасностью, подтвержденными в специально спланированных клинических исследованиях

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

#### Контактные данные:

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_