И.А. ЛИБОВ^{1,2}, А.В. ТИМОФЕЕВА², Ю.Н. МОИСЕЕВА¹¹ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы² Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ:

ФОКУС НА ВОСПАЛЕНИЕ

Гиполипидемическая терапия с использованием статинов является одним из важнейших компонентов в лечении больных с нарушениями липидного обмена. Большое значение придается не только липидмодифицирующему, но и противовоспалительному эффекту при их применении. Эти эффекты особенно присущи более «сильным» синтетическим статинам, в частности розувастатину, и носят дозозависимый характер.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, воспалительный фактор, С-реактивный белок, розувастатин.

I.A. LIBOV^{1,2}, A.V. TIMOFEEVA², Y.N. MOISEEVA¹¹SBHI of Moscow Botkin Municipal Clinical Hospital²SBHI APE Russian Medical Academy of Postgraduate Education

MODERN ASPECTS OF LIPID LOWERING THERAPY: FOCUS ON INFLAMMATION

Lipid lowering therapy with statin use is one of the most important components in therapy of patients with lipid exchange disturbances. Great meaning is attributed not only to lipid-modifying but to the anti-inflammatory effect at their application. These effects are characteristics of "stronger" synthetic statins, in particular, of rosuvastatin, and have a dose-dependent nature.

Keywords: lipid lowering therapy, inflammatory factor, C-reactive protein, rosuvastatin.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях [1]. Внедрение новых технологий (экстренная реваскуляризация миокарда, системный тромболизис) позволило снизить госпитальную летальность у больных с острым инфарктом миокарда, но не повлияло значительно на общую сердечно-сосудистую смертность.

Коррекция факторов риска ИБС представляется очень важной задачей, однако многие пациенты и даже ряд врачей первичного звена недооценивают их значение или преувеличивают роль немедикаментозных методов в лечении пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вероятность добиться при выраженной дислипидемии целевых уровней липидного обмена без применения гиполипидемических препаратов очень мала. По данным исследования EUROASPIRE IV [2], достигнутым на Европейском кардиологическом конгрессе в 2015 г., уровень основного показателя липидного обмена холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) менее 2,5 ммоль/л в исследуемой выборке пациентов из Российской Федерации, получавших по критериям включения гипотензивные или сахароснижающие препараты, но не использующих гиполипидемические средства, зарегистрирован всего в 9% случаев. Общие данные по Европе в аналогичной группе составили 11% (в возрасте до 60 лет среди женщин 10%, у мужчин 12%; после 60 лет – 10 и 10% соответственно) (рис. 1).

В настоящее время в клинической практике применяют 6 основных групп гиполипидемических препаратов, влияющих на уровень показателей липидного обмена: секвестранты желчных кислот, препараты никотиновой кислоты, фибраты, ингибиторы абсорбции ХС из желудоч-

но-кишечного тракта, 3-омега полиненасыщенные жирные кислоты, статины. В большинстве европейских стран среди пациентов, нуждающихся в гиполипидемической терапии, более чем у 90% используются статины. По данным того же исследования EUROASPIRE, в России использование статинов среди больных, принимающих гиполипидемические препараты, составляет менее 80%, что косвенно указывает на широкое распространение немедикаментозных методов, различных биологических добавок и гиполипидемических препаратов с меньшей доказательной базой. Например, в Швеции и Испании статины используются у 98–99% больных, принимающих гиполипидемические препараты, а в Сербии и Боснии и Герцеговине все 100% пациентов получают статины или их комбинацию с другими гиполипидемическими препаратами (рис. 2).

Рисунок 1. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов, не использующих гиполипидемические средства (по данным EUROASPIRE IV)

Рисунок 2. Использование статинов среди пациентов, принимающих гиполипидемические препараты

Четкое объяснение пациенту проблемы нарушений липидного обмена является еще одной важной задачей врача. Очень часто даже значительные нарушения липидного обмена не сопровождаются клиническими проявлениями, в связи с чем приверженность к лечению гиполипидемическими препаратами весьма невысокая. Между тем статины являются тем классом гиполипидемических препаратов, для которых во многих исследованиях доказано достоверное снижение таких наиболее значимых конечных точек, как сердечно-сосудистая смертность, количество инфарктов, инсультов и общая смертность.

С учетом данных последних эпидемиологических исследований, частота применения статинов в нашей стране за последние 15 лет заметно увеличилась [3], однако снижения смертности от сердечно-сосудистых событий, например в 2013–2014 г., не отмечалось [4]. На наш взгляд, это может быть обусловлено низким процентом достижения целевых уровней или процентом снижения, прежде всего ХС ЛПНП, за счет применения менее «сильных» статинов или недостаточным контролем лабораторных данных при титрации дозы статина. Согласно последним Российским рекомендациям [5], уровень ХС ЛПНП у пациентов умеренного риска должен быть менее 3,0 ммоль/л, высокого риска – менее 2,5 ммоль/л, а очень высокого риска – менее 1,8 ммоль/л (табл. 1). В случае значительных трудностей в достижении целевых уровней возможно снижение уровня ХС ЛПНП в группе высокого риска на 40% и более от исходных значений, а в группе очень высокого риска на 50% и более. Еще более важным, на наш взгляд, является сочетание достижения этих лабораторных показателей с положительной динамикой клинического течения заболевания и отсутствием роста атеросклеротической бляшки по данным ультразвуковой доплерографии или инвазивных методов контроля. Как видно из таблицы 2, снижение ХС ЛПНП на 50% и более чаще всего возможно только при использовании двух наиболее «сильных» статинов – аторвастатина в дозе 80 мг и розувастатина в дозе 20–40 мг. Трудность титрования дозы статинов, необходимость проведения «дополнительных» лабораторных исследований в случае более длительной титрации обуславливают преимущества старта с более сильного статина, требующего максимум 1–2

Таблица 1. Рекомендации, касающиеся целевых значений уровня ХС ЛПНП при проведении лечения

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов группы ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 1,8 ммоль/л (< ~70 мг/дл), и/или в случае невозможности его достижения рекомендуется снизить уровень ХС ЛПНП на 50% от исходного значения	I	A
У пациентов из группы ВЫСОКОГО риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 2,5 ммоль/л (< ~100 мг/дл)	IIa	A
У пациентов из группы УМЕРЕННОГО риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 3,0 ммоль/л (< ~115 мг/дл)	IIa	C

Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии, 2012; 4: 5-53

шагов при последующем увеличении дозы и при использовании которого даже в стартовой дозе возможно у большего количества пациентов добиться целевого уровня или необходимого процента снижения ХС ЛПНП.

Еще один из факторов, на который в практической кардиологии, на наш взгляд, не всегда обращают достаточно внимания, – противовоспалительный эффект статинов. Наиболее частым этиологическим фактором развития инфаркта миокарда является атеротромбоз коронарных артерий. Однако все чаще обращают на себя внимание

Таблица 2. Сравнительная эффективность статинов

Доза статина	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Правастатин
ХС ЛПНП				
10 мг	-46%	-37%	-28%	-20%
20 мг	-52%	-43%	-35%	-24%
40 мг	-55%	-48%	-39%	-30%
80 мг	Нет данных	-51%	-46%	Нет данных
Триглицериды				
10 мг	-20%	-20%	-12%	-8%
20 мг	-24%	-23%	-18%	-8%
40 мг	-26%	-27%	-15%	-13%
80 мг	Нет данных	-28%	-18%	Нет данных
ХС ЛПВП				
10 мг	+8%	+6%	+5%	+3%
20 мг	+10%	+5%	+6%	+4%
40 мг	+10%	+4%	+5%	+6%
80 мг	Нет данных	+2%	+7%	Нет данных

Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии, 2012; 4: 5-53. Jones PH et al. Am.J. Cardiol, 2003; 92: 152–160

случаи развития инфаркта миокарда у больных с гемодинамически незначимым, по данным коронароангиографии, поражением коронарных артерий. В последнее время одним из важнейших независимых факторов, влияющих на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, является воспаление [6–8]. В классификации нестабильной стенокардии Е. Braunwald (1997) выделена вторичная нестабильная стенокардия, где, кроме коронарного атеросклероза, важную роль в развитии обострения заболевания может играть инфекция, лихорадка, и/или другие отягощающие течение заболевания факторы [9].

Количественное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) как значимого фактора риска развития сердечно-сосудистого осложнения может помочь в определении прогноза заболевания. Работа Р.М. Ridker с соавт. [6] показала значимость этого фактора даже в сравнении с таким показателем, как уровень ХС ЛПНП (рис. 3). Если верхняя и нижняя кривая на данном рисунке представляются достаточно «понятными», то две средние кривые указывают, что повышение уровня СРБ у больных с незначительным повышением уровня ХС ЛПНП так же влияет на прогноз, как и повышение уровня ХС ЛПНП у пациентов с нормальным уровнем СРБ.

Рисунок 3. Выживаемость среди женщин в зависимости от уровней ХС ЛПНП и СРБ

В исследовании ANDROMEDA [10] использование аторвастатина и розувастатина, наряду с гиполипидемическим эффектом, выявило достоверно значимое дозозависимое снижение СРБ.

Результаты исследования JUPITER убедительно показали, что противовоспалительный эффект розувастатина, наряду с гиполипидемическим, является не просто дополнительным плейотропным действием, а реально и достоверно снижает риск развития сердечно-сосудистых событий уже в первые несколько лет применения даже у пациентов без установленного диагноза ИБС. В этом долгосрочном исследовании у больных, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и у которых уровень ХС ЛПНП не превышал 3,4 ммоль/л, на фоне приема розувастатина в дозе 20 мг удалось достоверно снизить количество инфарктов миокарда (на 54%), инсультов (на 48%), общую смертность (на 20%) по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [11]. Проведение промежуточ-

ного анализа данных уже через полтора года от начала исследования позволило выявить явное положительное влияние на прогноз в группе больных, принимавших розувастатин, и досрочно завершить исследование.

В работе Р.М. Ridker и Т.Ф. Luscher также указана взаимосвязь между снижением уровня СРБ и количеством осложнений при ИБС (рис. 4) [12]. При этом даже в настоящее время роль воспалительных маркеров и противовоспалительных медикаментозных средств в плане профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний окончательно не ясна. Целый ряд исследований, в которых применялась противовоспалительная терапия для профилактики осложнений кардиоваскулярных событий, либо находятся в процессе их проведения, либо дали разноречивые результаты [13–15].

Рисунок 4. Взаимосвязь между снижением уровня СРБ и количеством сердечно-сосудистых событий

Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. Eur. Heart J. 2014, 35, 1782-1791

Важным аспектом гиполипидемической терапии является приверженность и удержание на ней пациентов. С течением времени приверженность и удержание пациентов на фоне любой медикаментозной терапии снижается. Необходимость в «неопределенно долгом» лечении статинами, а также ряд мифов об опасности их длительного применения затрудняют эту задачу и требуют дополнительных усилий со стороны врача в объяснении пациентам целей, результатов лечения и клинического и лабораторного контроля за безопасностью. По данным EUROASPIRE IV, в Российской Федерации только 59% пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, знают о своем уровне основных показателей липидного обмена и лишь 48% правильно представляют свои целевые показатели [2]. Как видно из рисунка 5, эта проблема касается и нашей страны: 18% российских пациентов признались в пропуске более чем в половине случаев приема гиполипидемических таблеток.

В ряде метаанализов одним из важных факторов, влияющих на приверженность пациентов к лечению, является экономический, что обуславливает широкое применение дженерических препаратов [16]. При этом, по нашему мнению, очень важно, чтобы этот дженерический препара-

Рисунок 5. Количество пациентов с 50%-ной приверженностью (или менее) к терапии в течение последнего месяца

рат имел не только биоэквивалентность, без наличия которой выпуск препарата невозможен, но и собственные исследования по терапевтической эквивалентности по сравнению с оригинальным препаратом. В работе Е.В. Ковш с соавт. [17] по терапевтической эквивалентности препарата Розулип в сравнении с оригинальным розувастатином у пациентов с гиперхолестеринемией было показано, что оба препарата обладают сопоставимым гиполипидемическим действием (при сравнении данных липидограммы статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших Розулип или

оригинальный розувастатин в дозе 20 мг, не выявлено). Была отмечена хорошая переносимость и безопасность в обеих группах.

В исследовании АРГО-2 [18], где пациентам в возрасте 30 лет и старше, обратившимся к врачу, был определен уровень общего ХС и назначена терапия розувастатином (99,4% пациентов принимали Розулип компании EGIS, Венгрия). К 33-му дню лечения снижение уровня общего ХС составило 22%. При этом большинству пациентов препарат назначался в дозе 10 (62,8%) и 20 мг (27,3%). По мнению авторов, в реальной клинической практике назначение даже средних доз препарата может привести к достоверной положительной динамике показателей липидного обмена. Еще раз отмечено, что применение препарата с наиболее выраженным гиполипидемическим действием, даже в дозах 10 и 20 мг, позволяет существенно улучшить липидный профиль. Это не касается пациентов, имеющих диагноз острого коронарного синдрома, где уже на старте лечения рекомендуются максимальные дозы наиболее сильных статинов (в частности, розувастатин в дозе 40 мг) [19].

Таким образом, своевременно начатая и рационально проводимая гиполипидемическая терапия, осуществляемая под контролем врача и при понимании пациентом целей и задач своего лечения, может уменьшить количество осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. MC

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, свободный.
- Kotseva K, Ryden L, De Backer G et al. EURObservational research programme: EUROASPIRE The EUROASPIRE survey of cardiovascular prevention and diabetes in 24 countries in Europe. *EUROPEAN HEART JOURNAL* 2015; 36: 950-951.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. Cardiovascular prevention guidelines in practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-940.
- Сборник «Здравоохранение в России» 2015, http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1139919134734/ Collection of works Healthcare in Russia, 2015, http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1139919134734
- Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии 2012; 4:5-53/ Russian recommendations on diagnostics and corrections of lipid exchange disturbances with the purpose to prevent and to treat atherosclerosis. *Atherosclerosis I Dislipidemii* 2012; 4: 5-53.
- Ridker P.M. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
- Libby P, Hansson G.K. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res.* 2015; 116(2): 307-11.
- Libby P, Tabas I, Fredman G et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res* 2014; 114(12): 1867-79.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1989; 80: 410-414.
- Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *American Journal of Cardiology* 2007; 100(8): 1245-8.
- Ridker P.M., Danielson E, Fonseca F. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
- Ridker P.M., Luscher T.F. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 1782-1791.
- Ridker P.M., Thuren T., Zalewski A. et al. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS).
- Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Budgeon C.A. et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013. 61(4):404-410.
- Nicholls SJ, Kastelein JJ, Schwartz GG et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311(3): 252-62.
- Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006; 333: 15.
- Е.В. Ковш, А.Г. Булгак, М.И. Бельская и др. Терапевтическая эквивалентность препарата Розулип в сравнении с оригинальным розувастатином у пациентов с гиперхолестеринемией. РМЖ 2013/ Е.В. Ковш, А.Г. Булгак, М.И. Бельская et al. Therapeutic equivalence of Rosulip drug as compared to original rosuvastatin in hypercholesterolemia patients. *RMZ* 2013.
- Н.М. Ахмеджанов, Д.В. Нибиеридзе, А.С. Сафарян и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016,12(2):147-153./ N.M. Akhmedzhanov, D.V. Nibieridze, A.S. Safaryan et al. Lipid-lowering therapy in conditions of outpatient practice. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* 2016, 12 (2): 147-153.
- Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST кардиограммы). Зарегистрировано в Минюсте РФ 7 августа 2015 г. Текст приказа опубликован на «Официальном интернет-портале правовой информации» (www.pravo.gov.ru) 12 августа 2015 г./Order of the Ministry of Health of the Russian Federation On Approval of the Specialized Medical Aid Standard at Unstable Angina, Acute and Repeated Myocardium Infarction (without ST-segment elevation). Registered in the Ministry of Justice of RF on August 7, 2015. A text of the Order is published on the Official Internet-Portal of Legal Information (www.pravo.gov.ru) on August 12, 2015.