

ПАЦИЕНТ С ИБС: МОЖНО ЛИ УЛУЧШИТЬ ПРОГНОЗ*

Т.М. СОЛОМЕНЧУК

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

В этой статье предпринята попытка ответить на вопросы, часто возникающие у практических врачей при ведении пациентов с таким прогностически неблагоприятным заболеванием, как ишемическая болезнь сердца (ИБС).

В Украине это основная причина смерти, которая ежегодно уносит сотни тысяч жизней. Однако современная медицинская наука убедительно доказывает, что эта болезнь – не приговор и есть реальная возможность существенно изменить прогноз больных.

С чего начинать лечение больных ИБС? Каковы основные положения рекомендаций по лечению ИБС?

Современная концепция терапии ИБС основана на стратегии предупреждения прогрессирования атерогенеза и тромбообразования, предусматривающей меры по модификации образа жизни, проведение оптимальной фармакотерапии, а при необходимости выполнение инвазивных вмешательств. Для большинства больных ИБС лечение базируется на качественной медикаментозной терапии, которая по эффективности и экономичности способна конкурировать с инвазивными методами, направленными на реваскуляризацию миокарда. Сегодня мировой фармацевтический рынок предлагает огромный арсенал лекарственных средств (ЛС) для фармакотерапии ИБС, и это существенно усложняет их рациональный выбор. Поэтому при подборе индивидуальной схемы лечения пациента врач должен четко осознавать, какую цель он преследует при назначении того или иного ЛС и какой результат ожидает получить. Именно такой подход лежит в основе современных принципов лечения ИБС. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2006) основная цель фармакотерапии стабильной стенокардии заключается в улучшении прогноза жизни пациентов, предупреждении возникновения угрожающих сердечно-сосудистых осложнений и увеличении продолжительности жизни. Другой (второстепенной), но не менее важной целью является устранение или уменьшение степени выраженности симптомов ишемии миокарда и улучшение качества жизни пациентов.

Доказанной способностью снижать частоту осложнений и уровень смертности при ИБС обладают антиагрегантные препараты, статины, бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ. При отсутствии противопоказаний ЛС из этих четырех групп следует назначать каждому больному стенокардией для улучшения прогноза и увеличения продолжительности жизни. К симптоматическим ЛС, способствующим уменьшению или устранению симптомов стенокардии и таким образом улучшающим качество жизни, относятся основные классы антиангинальных препаратов, в частности нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, блокаторы If-каналов, никорандил. Вместе с тем бета-адреноблокаторы – единственный рекомендованный при ИБС класс ЛС с доказанным влиянием как на прогноз, так и на качество жизни.

Обязательно ли назначение статинов? На каких принципах базируется статинотерапия?

Статины необходимы каждому пациенту с ИБС. Эти ЛС – один из важнейших аспектов лечения, направленный на улучшение прогноза. Способность статинов эффективно и безопасно снижать уровень смертности от сердечно-сосудистых осложнений известна уже более 15 лет. Их общий вклад в улучшение выживаемости больных превышает 30%.

Статины были предложены для лечения пациентов с ИБС прежде всего как эффективные гиполипидемические ЛС, влияющие на главный фактор риска заболевания – атерогенную дислипидемию. Основной механизм действия этих препаратов связан с обратной блокадой фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, которая обеспечивает синтез холестерина (ХС) в гепатоцитах. Снижение концентрации ХС стимулирует функцию мембранных рецепторов к ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышает их выведение из плазмы. В результате в крови снижается уровень не только ХС ЛПНП (на 25-40%), но и триглицеридов (на 15-50%), равномерно повышается концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (на 5-15%).

Современная концепция лечения дислипидемии рекомендует использовать гиполипидемические свойства статинов максимально эффективно, основываясь на трех основных принципах:

«Чем раньше, тем лучше» – начало статинотерапии должно способствовать раннему снижению риска сердечно-сосудистых событий;

«Чем ниже, тем лучше» – для более интенсивного снижения ХС ЛПНП с целью более существенного регресса кардиоваскулярного риска;

«Чем дольше, тем лучше» – для достижения наиболее длительного гиполипидемического эффекта, сдерживания процессов атерогенеза и его дестабилизации с целью существенного увеличения продолжительности жизни больных.

Когда назначать статины при ИБС?

Раннее начало статинотерапии позволяет предупредить развитие более 30-50% фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с диагностированной ИБС.

Назначение статинов пациентам с ИБС в сравнительно молодом возрасте может способствовать существенному снижению у них кардиоваскулярного риска.

Принцип раннего начала статинотерапии особенно важен у пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском, в частности у больных острым коронарным синдромом (ОКС). В этом отношении наиболее убедительны данные исследования MIRACL. Его результаты показали, что применение аторвастатина в течение первых 24-96 ч после госпитализации приводит к достоверному снижению частоты всех кардиоваскулярных событий (смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), реанимация после остановки сердца, прогрессирующая стенокардия) на 16% по сравнению с плацебо. И это преимущество отмечают уже после первых 4 недель терапии.

Патогенетической основой вышеуказанного является способность статинов не только снижать уровень атерогенных фракций липидов, но и влиять на другие механизмы развития ИБС. Более чем 20-летний опыт применения этих ЛС показал, что их высокая прогностически значимая

*Опубликовано в медицинской газете "Здоровье Украины", №18/1, 2009 г.

эффективность не ограничивается влиянием на липидный спектр крови. Статины обладают дополнительными свойствами, что очень важно при лечении пациентов с высоким кардио-васкулярным риском, прежде всего с ИБС, обострение которой возникает на фоне дестабилизации атеросклеротических бляшек. Речь идет о так называемых плейотропных механизмах действия, которые развиваются независимо и значительно раньше гипохолестеринемического эффекта. Среди них – нормализация функции эндотелия, противовоспалительное и антиоксидантное действие, улучшение реологических свойств крови, замедление нелипидных механизмов атерогенеза, стабилизация атеросклеротической бляшки и т.д. Эти эффекты первыми срабатывают при ИБС. Исследования показали, что улучшение нарушенной функции эндотелия происходит уже через 24 ч после первого приема дозы статинов, а противовоспалительное действие (снижение С-реактивного белка, СРБ) – в течение первых недель лечения. Положительный эффект статинов более выражен и наступает значительно раньше у больных с повышенным уровнем СРБ (независимо от состояния липидного обмена).

Назначать ли статины при нормальном уровне холестерина?

В исследовании HPS продемонстрирована способность статинотерапии снижать риск сердечно-сосудистых событий у больных не только с высоким значением ХС ЛПНП, но и при его начальном «нормальном» уровне. Считается, что более интенсивное снижение уровня ХС дает больным ИБС дополнительные возможности по предупреждению прогрессирования атеросклероза и развития опасных сердечно-сосудистых осложнений. Успех лечения также обусловлен широким спектром плейотропных эффектов статинов. В связи с этим международные эксперты пришли к выводу, что пациентам с доказанной ИБС статины следует назначать независимо от начального уровня атерогенных фракций липидов крови. Результаты этого исследования подтверждают необходимость применения статинов у больных ИБС с нормальными показателями липидного обмена, поскольку нижняя граница уровня ХС, при которой не достигался бы прогностически благоприятный эффект статинов, не установлена.

Какова цель и критерии эффективности статинотерапии при ИБС?

Определяющим показателем для достижения максимально возможного положительного эффекта по улучшению прогноза больных с высоким кардиоваскулярным риском является степень снижения уровня общего ХС и ХС ЛПНП, что полностью согласуется с принципом статинотерапии «Чем ниже, тем лучше». Метаанализ 164 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал, что регресс частоты сердечно-сосудистых событий напрямую зависит от интенсивности снижения ХС ЛПНП. Уменьшение этого показателя в среднем на 0,5; 1,0; 1,6 и 1,8 ммоль/л способствует снижению сердечно-сосудистого риска соответственно на 20, 31, 51 и 61%.

Таким образом, главная цель применения статинов у больных ИБС заключается в снижении риска кардиоваскулярных осложнений и увеличении продолжительности жизни. Основным критерием эффективности статинотерапии и одновременно ее задачей является достижение целевого уровня общего ХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (ESC, 2006), при очень высоком риске развития опасных сердечно-сосудистых событий – менее 1,8 ммоль/л.

Как подобрать оптимальные дозы статинов?

Современные рекомендации по лечению ИБС предусматривают назначение более агрессивной гиполипидемической терапии с использованием доз статинов,

достаточных для достижения целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП. В начале терапии их надо подбирать в зависимости от степени индивидуального риска, начального уровня липидов крови и ответа на предыдущее лечение. Повышать дозу статинов следует не ранее чем через месяц, поскольку этот период необходим для достижения ее максимального эффекта.

В значительной степени решению этой проблемы способствуют результаты исследования CURVES, показывающие, что среди известных сегодня статинов (кроме розувастатина) аторвастатин в любой разрешенной к применению дозе (10-80 мг) приводит к более выраженному (38-54%) снижению уровня ХС ЛПНП, чем эквивалентные дозы симвастатина, правастатина, ловастатина и флувастатина.

Адекватная доза статинов на старте лечения больного стабильной ИБС соответствует примерно 20 мг аторвастатина в сутки. У подавляющего большинства пациентов она позволяет быстро (в течение 12 недель) достичь целевого уровня ХС ЛПНП и удерживать его довольно долго. В этом отношении показательные результаты исследования GREACE, в котором приняли участие 1600 больных со стабильным течением ИБС. Половина этих пациентов на фоне стандартной терапии в течение 3 лет получала аторвастатин в средней дозе 24 мг/сут (82% больных принимали 20 мг/сут). Целевых показателей липидов крови достигли 95% больных, при этом уровень ХС ЛПНП снизился в среднем на 46%, триглицеридов – на 31%, концентрация ХС ЛПВП повысилась на 7%. Однако более впечатляющими оказались клинические успехи монотерапии аторвастатином: у больных ИБС риск общей смертности достоверно снизился на 43%, коронарной смерти – на 47%, нефатального ИМ – на 59%, нестабильной стенокардии – на 52%, частота развития хронической сердечной недостаточности – на 50%, выполнение реваскуляризации – на 51%. Исследование завершилось досрочно в связи с достоверными клиническими преимуществами лечения аторвастатином по сравнению с общепринятой в клинической практике терапией (включая назначение других статинов у 12% больных).

У пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском в зависимости от клинической ситуации и индивидуальной степени нарушения липидного обмена дозу статинотерапии следует увеличить в 2-4 раза (например, аторвастатин – 40-80 мг/сут).

Как долго следует принимать статины и стоит ли их отменять?

Польза от лечения статинами возрастает с увеличением длительности статинотерапии. По данным метаанализа 58 рандомизированных исследований, снижение концентрации ХС ЛПНП в среднем на 1,0 ммоль/л сопровождается уменьшением частоты возникновения ИБС в течение первого года на 11%, второго – на 24%, через 3-5 лет – на 33%. Кроме того, описанные в современной литературе временные рамки развития биохимических и клинических эффектов статинотерапии свидетельствуют, что для достижения максимального снижения кардиоваскулярного риска и улучшения прогноза больных (это основная цель назначения статинов) принимать их следует регулярно (ежедневно) в течение длительного времени.

Для статинов «синдром отмены» не характерен, как, например, для бета-адреноблокаторов, однако не стоит необоснованно их отменять. Последствия прекращения статинотерапии довольно серьезны. В частности, уровень атерогенных фракций липидов крови возвращается к исходным значениям примерно через месяц. Благоприятный плейотропный эффект, не зависящий от обмена ХС, исчезает через 23 дня. Соответственно, нивелируется эффект снижения сердечно-сосудистого риска. Однако наиболее

неблагоприятные последствия возникают у лиц с острым нарушением коронарного кровообращения. Ретроспективный анализ исследований PRISM и GRACE показал, что отмена ранее назначенных статинов у таких больных в течение первых суток ОКС увеличивает риск сосудистых осложнений в 2-3 раза, в том числе госпитальной смерти, по сравнению пациентами, продолжавшими лечение статинами. Это объясняют тем, что отмена статинов, способных за счет плейотропии улучшать состояние эндотелия и реологические свойства крови, во время ОКС провоцирует возникновение дополнительных тромботических эпизодов и уменьшает биодоступность оксида азота. Наибольший риск неблагоприятных последствий отмены статинов наблюдают у лиц пожилого возраста, больных ОКС и с высокой активностью маркеров воспаления.

Таким образом, для существенного улучшения прогноза жизни и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений 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 при ИБС?

В Украине зарегистрированы различные ЛС из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: ловастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин и розувастатин. Эти препараты характеризуются не только различной гипохолестеринемической активностью, но и неодинаковым влиянием на атерогенез и снижение сердечно-сосудистого риска. Как выбрать оптимальное ЛС для длительной терапии больных ИБС? На какие критерии при этом следует ориентироваться врачу? Ответ таков: использовать только хорошо изученные и проверенные статины с доказанным мощным гипохолестеринемическим действием, которые способны подавлять прогрессирование атеросклероза (а еще лучше – приостанавливать или вызывать обратное развитие), эффективно и безопасно снижать сердечно-сосудистый риск в кратчайшие сроки и при минимальных экономических затратах.

Таким препаратом является аторвастатин. По сравнению с другими ЛС при его применении быстрее и у большего количества пациентов удается достичь целевого уровня ХС ЛПНП. Необходимое снижение атерогенных фракций липидов на фоне приема аторвастатина регистрируют почти в 90% случаев, в то время как этот показатель для симвастатина и ловастатина не превышает 79%. Благодаря высокой гипохолестеринемической активности аторвастатин способен в кратчайшие сроки (через 92 дня) у большинства пациентов с ИБС (89%) снизить уровень ХС ЛПНП до целевого. При терапии симвастатином подобный эффект наблюдают только через 176 дней у 80% больных. Свыше 50% пациентов, получающих аторвастатин, достигают целевого уровня ХС ЛПНП уже к 8-й неделе. Достижение подобного эффекта на фоне других статинов требует втрое больше времени.

Описанные свойства аторвастатина обуславливают его способность более эффективно и быстро снижать риск сердечно-сосудистых осложнений. В частности, анализ результатов известных исследований статинов продемонстрировал существенные преимущества аторвастатина в отношении выживаемости больных ИБС по сравнению с другими ЛС этой группы. Если применение аторвастатина (GREACE) способствовало уменьшению риска общей смерти на 43%, то при использовании симвастатина – лишь на 30% (4S); риска сердечно-сосудистых осложнений – на 54% по сравнению с 37%, соответственно. Вместе с тем доказано достоверное преимущество аторвастатина в отношении скорости снижения сердечно-сосудистого риска. Так, достоверное улучшение прогноза больных регистрируют уже через 3 месяца терапии аторвастати-

ном у больных со стабильными формами ИБС (GREACE) и через месяц – с ОКС (MIRACL), в то время как для достижения таких же результатов при лечении симвастатином потребуется в 5-6 раз больше времени.

Недавно обнародованные результаты ретроспективного анализа Buena vista (2007) большой американской базы данных подтвердили преимущества аторвастатина над симвастатином. Согласно этим данным у пациентов, получавших аторвастатин, риск сердечно-сосудистых событий оказался на 14-26% ниже по сравнению с приемом симвастатина (даже в случае коррекции дозы последнего), а выявленные различия становились очевидными уже в первые 3 месяца и увеличивались при дальнейшем наблюдении.

Способность аторвастатина приводить к быстрому регрессу атеросклеротической бляшки доказана в исследованиях REVERSAL и ESTABLISH. В исследовании ASAP аторвастатин оказался эффективнее симвастатина в уменьшении толщины комплекса интима-медиа.

Ценность эффективной статинотерапии заключается в том, что в отличие от методов хирургической реваскуляризации она оказывает системное терапевтическое действие, улучшая как функциональное, так и морфологическое состояние всего артериального русла. В подтверждение этого следует привести результаты исследования AVERT, в котором сравнивали эффективность ангиопластики и терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение 18 месяцев у больных ИБС с показаниями к хирургическому вмешательству.

Существенное улучшение липидного профиля и состояния коронарных артерий в группе терапии аторвастатином привело к высокодостоверному снижению (на 36%) частоты всех ишемических событий (фатального и нефатального ИМ, внезапной смерти, инсульта, проведенных хирургических вмешательств, госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии) по сравнению с группой ангиопластики. В связи с этим научное сообщество пришло к выводу, что клинический эффект терапии аторвастатином не только сопоставим, но может и превзойти эффект ангиопластики.

Результаты этого и других исследований позволили обосновать и фармакоэкономические преимущества применения аторвастатина по сравнению с другими статинами и методами лечения. Стоимость 18-месячного лечения максимальными дозами аторвастатина по результатам AVERT оказалась на 15-20% ниже затрат на хирургическое вмешательство. По данным CURVES, для снижения уровня ХС ЛПНП на 1% на фоне терапии аторвастатином 10 мг/сут необходимо 17,96 долл. в год, тогда как применение других статинов обойдется значительно дороже. Подобные результаты подтверждены экспертами FDA в рамках Национальной образовательной программы по холестерину NCEP ATP III.

Все ли статины одинаково безопасны?

Особого внимания клиницистов заслуживают вопросы безопасности статинотерапии. Как правило, лечение статинами больные переносят хорошо. Благодаря тому что эти ЛС действуют на ранних этапах синтеза ХС, токсичные промежуточные продукты не накапливаются. Это и обуславливает низкую частоту их побочных эффектов. Повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ более чем в 3 раза и КФК более чем в 10 раз) происходит у 0,5-1,5% пациентов в случае приема статинов и зависит от их дозы. Прием статинов прекращают 1-3% больных, что сопоставимо с группой плацебо. Наиболее опасное осложнение (рабдомиолиз) развивается крайне редко – около 0,1% случаев на 1 млн назначений. Результаты метаанализа 44 клинических исследований, где наряду с эффективностью изучали побочные эффекты длительной

статинотерапии, показали развитие осложнений, которые потребовали отмены ЛС у 3% больных, принимавших аторвастатин, у 1% из группы плацебо и у 4% пациентов, лечившихся другими статинами. Случаи развития миопатии и рабдомиолиза не зарегистрированы.

Таким образом, аторвастатин является препаратом выбора для лечения больных с различными формами ИБС: 14 лет клинического применения, наибольшая доказательная база (400 исследований с привлечением более 80 тыс пациентов – MIRACL, CURVES, REVERSAL, GREACE, CARDS, ASCOT-LLA, ASAP, ALLIANCE, AVERT и др.), доказанное быстрое достижение целевого уровня липидов крови, уменьшение атеросклеротической бляшки и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, достоверное влияние на уровень СРБ, широчайший спектр других плейотропных эффектов, лучший профиль переносимости по данным FDA, наиболее оптимальное соотношение эффективность/безопасность, эффективность/стоимость лечения, увеличение продолжительности жизни больных при минимальных затратах.

Как увеличить приверженность пациентов к статинотерапии?

Одним из возможных путей улучшения приверженности статинотерапии является повышение уровня знаний пациентов о причинах развития и современных подходах к лечению ИБС. Надо учитывать, что больные охотнее продолжают принимать те лекарства, которые им назначили в стационаре, особенно при объяснении пользы соблюдения назначенных врачом доз и продолжительности лечения. Нередко причиной отказа от статинотерапии является ее низкая эффективность, в связи с чем следует избегать применения «слабых» статинов и/или их низких (неадекватных) доз, которые не позволяют достичь желаемых результатов.

Также необходим регулярный мониторинг побочных эффектов статинотерапии, которые также могут способствовать необоснованному прекращению лечения. В частности, перед назначением статинов нужно определить

уровень печеночных трансаминаз и при подборе дозы ЛС (в течение первых 2-3 месяцев) ежемесячно его контролировать. Во время поддерживающей терапии биохимический анализ можно проводить 1 раз в 3-6 месяцев.

Наиболее существенной причиной недостаточной приверженности статинотерапии является ее экономическая недоступность для широких слоев населения, особенно если речь идет о длительном применении ЛС. Решить эту проблему могут препараты-генерики. Их основное преимущество заключается в сравнительно невысокой стоимости при достаточном терапевтическом эффекте, который близок или идентичен оригинальному препарату. Однако на практике следует использовать только те генерические ЛС, которые отвечают основным требованиям качественного генерика: с доказанной биоэквивалентностью, исследованиями эффективности препарата-генерика (терапевтическая эквивалентность), имеющимся зарубежным и отечественным клиническим опытом применения, европейским качеством (соблюдение стандартов GMP, GCP) и низкой стоимостью терапии. Одним из таких генериков является Торвакард (Зентива, Чехия), биоэквивалентность, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждены в специально спланированных клинических исследованиях, проведенных в Чехии (ATLET, 6786 больных с ИБС и артериальной гипертензией).

Таким образом, в последние десятилетия появилась поистине уникальная возможность приостанавливать прогрессирование атеросклероза и предупреждать развитие фатальных сердечно-сосудистых осложнений у ранее бесперспективной группы больных ИБС. Как показывает практический опыт, тщательно спланированная программа фармакотерапии с обязательным назначением антиагрегантов, статинов, бета-адреноблокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы позволяет улучшить не только прогноз, но и со временем самочувствие и качество жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции мед.газеты.

УДК 615.21/26.005.10

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

К.А. ЗОРДИНОВА, А.Б. АБДЫКУЛОВА, М.Н. АШИМБАЕВА,
А.К. БАЙПАКБАЕВА, И.М. СУЛЕЙМЕНОВА,
П.В. ШЕИН, А.Г. ЕРЖАНОВА

*Алматинский государственный институт усовершенствования врачей,
г. Алматы*

Проблема заболеваний органов кровообращения в Казахстане остается сложной и требует активных усилий со стороны государства. Программа развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» выдвигает одним из приоритетных направлений борьбу с сердечно-сосудистыми болезнями и увеличение продолжительности жизни населения. Так, заболеваниями органов кровообращения в РК в абсолютном выражении страдают на 2010 год 1 845 196 человек (153,2 на 100 000 населения) [1]. Среди этой категории заболеваний доминирующие места занимают артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Еще более острой является эта проблема в связи с тем, что сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом месте в структуре причин смертности населения

Казахстана. Так, смертность от болезней сердечно-сосудистой системы (ССС) в 2010 году составила в показателях 403,99 на 100 000 населения. Несмотря на общую тенденцию снижения уровня смертности от болезней СССР (в 2005 году этот показатель равнялся 535,5 на 100 000 населения), среди заболеваний, входящих в категорию «сердечно-сосудистых», актуальной остаются АГ и ИБС, показатели заболеваемости по которым неизменно растут. Так, на 2010 год показатель заболеваемости по АГ в РК составляет 913,8 на 100 000 населения (для сравнения, в 2005 году – 482,9 на 100 000), по ИБС – 421,3 на 100 000 (в 2005 году – 317,7 на 100 000) [1].

Несомненно, идет неуклонный рост заболеваемости, несмотря на немалые усилия, предпринимаемые организациями здравоохранения профилактического и лечеб-