

РОЛЬ СТАТИНОВ (НА ПРИМЕРЕ СИМВАСТАТИНА) В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гуревич М.А.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, кафедра терапии ФУВ

От сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно в России умирает более миллиона человек (700 случаев на 100 тыс. населения), что превышает аналогичные показатели стран Западной Европы и Северной Америки. Среди сердечно-сосудистых заболеваний основное место занимают коронарная болезнь сердца (51%) и инфаркт мозга (27%), которые обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий. Современная стратегия первичной и вторичной профилактики ИБС основана на коррекции факторов риска: гиперлипидемии и дислипидемии, как ведущих предикторов неблагоприятных исходов болезни.

Цель применения статинов — это снижение смертности и улучшение прогноза у пациентов с ИБС или другими проявлениями атеросклероза, а также для лечения нарушений липидного обмена.

Основной задачей гиполипидемической терапии является снижение ХС ЛПНП. Для достижения этой задачи наиболее эффективными препаратами являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — статины, которые не только снижают уровень общего ХС и ХС ЛПНП, но и повышают уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и обладают выраженным антиатеросклеротическим действием.

ГМГ-КоА-редуктаза — это фермент, катализирующий синтез эндогенного холестерина в печени и дистальных отделах тонкой кишки. Снижается концентрация холестерина в гепатоцитах, что повышает экспрессию рецепторов к ЛПНП в печени, которые удаляют ЛПНП и его предшественники из циркулирующей крови и повышается содержание ЛПВП.

Статины обладают рядом ценных плеiotропных эффектов: противовоспалительное действие, улучшение функции эндотелия, антиагрегантный эффект, торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимуляция фибринолиза и антиоксидантный эффект. Данные эффекты не зависят от гиполипидемической активности статинов. Статины снижают содержание в плазме С-реактивного белка в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Они подавляют синтез важных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина 1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и ИЛ-8.

Улучшение местного сосудистого гомеостаза происходит на уровне выработки оксида азота (НО-зависимая вазодилатация). Антиоксидантный эффект статинов ассоциируют с синтезом свободных кислородных радикалов, что приводит к снижению образования окисленных ЛПНП, а, следовательно, замедляет аккумуляцию холестерина в макрофагах, тормозит образование пенистых клеток, снижает их цитотоксичность, уменьшает уровень активности воспалительных процессов, что тормозит атерогенез.

Статины хорошо переносятся: среди побочных эффектов могут отмечаться боли в животе, метеоризм, запоры. Повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 3 раза, по сравнению с верхней границей нормы, на фоне терапии статинами встречается у 3 больных из 1000. Если уровень хотя бы одного из ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние пределы нормы, прием статинов следует прекратить. В случаях умеренного повышения ферментов достаточно снизить дозу препарата. Печеночная недостаточность на фоне терапии статинами отмечается у 1 пациента из 1 млн. Эксперты NLA считают, что нет необходимости мониторировать уровень печеночных трансаминаз у больных, получающих статины. Довольно редко (0,1-0,5%) при приеме статинов наблюдаются миопатия и миалгия, которые проявляются болью и слабостью в мышцах и повышением уровня креатинкиназы (КК) более чем в 5 раз. Крайне опасным осложнением терапии статинами следует считать рабдомиолиз (распад мышечной ткани). Осложнение сопровождается повышением уровня КК более чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При появлении рабдомиолиза прием статинов необходимо срочно прекратить. Для лечения осложнения применяют экстракорпоральные методы очистки крови — плазмаферез и гемодиализ. Данное осложнение чаще наблюдается при сочетании статинов с фибратами, цитостатиками, антибиотиками — макролидами.

20-летний опыт, в том числе собственный, применения статинов показал, что преобладающим большинством пациентов эти препараты хорошо переносятся. Так, в 2006 году был опубликован отчет NLA (National Lipid Association), в котором рассматривался

вопрос безопасности применения статинов. Данный отчет еще раз подтвердил, что все статины, имеющиеся на фармацевтическом рынке, обладают сходным профилем безопасности с хорошей переносимостью и низкой вероятностью побочных эффектов.

Одним из первых крупных исследований, направленных на изучение вопроса об увеличении продолжительности жизни кардиологических больных на фоне приема статинов, стало двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в котором была изучена частота осложнений и смертность у больных ИБС. В исследование было включено 4444 пациентов со стабильной стенокардией, перенесенными инфарктом миокарда, уровнем холестерина 5,5–8,0 ммоль/л, которых рандомизировали на группы, получающие симвастатин или плацебо. Все больные получали липид-снижающую диету. Через 5,4 лет оказалось, что, в отличие от пациентов группы контроля, на фоне приема симвастатина уровень общего холестерина снизился на 25%, ЛПНП — на 35%, а уровень ЛПВП повысился на 8%. Выживаемость пациентов в группе симвастатина оказалась достоверно большей и составила 91,3%, причем особенно высоким данный показатель был в подгруппе больных старше 65 лет. Снижение общей смертности в группе симвастатина составило 42%, риска осложнений ИБС — 34%.

Большой интерес представляют данные исследования 4S о влиянии симвастатина на больных с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа ($n=202$). Положительный эффект лечения симвастатином у этой группы больных был даже более выраженным, чем у больных с ишемической болезнью сердца без диабета: общая смертность снизилась на 43%, смертность от ишемической болезни сердца — на 36%, риск основных коронарных событий — на 55% ($p=0,002$), инсульта — на 54%.

Согласно данным многих мета-анализов, включавших в общей сложности около 20 тыс. пациентов, частота развития инсульта на фоне приема статинов уменьшается на 2–30%. Известно, что важная роль при повреждении нервной ткани в условиях гипоксии принадлежит провоспалительным цитокинам ФНО- α . Симвастатин, назначенный в течение 24 часов от начала развития симптоматики инсульта, достоверно снижает концентрацию ФНО- α .

Наиболее важным исследованием явилось крупнейшее плацебо-контролируемое исследование HPS (Heart Protection Study) ($n=20\,536$), куда включили

пациентов с ИБС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (страдающих диабетом, перенесших инфаркт миокарда, инвазивные сердечно-сосудистые вмешательства, инсульт и др.). Уровень общего холестерина исходно должен был быть не ниже 3,5 ммоль/л. В результате было достигнуто достоверное снижение уровня липидов в крови. В течение периода наблюдения среднее различие между группами симвастатина и плацебо в уровне холестерина составило 1,2 ммоль/л, в уровне ЛПНП — 1 ммоль/л. Исследование подтвердило, что на фоне приема симвастатина снижается смертность от любых причин (12,9% в группе симвастатина против 14,7% в группе плацебо, $p=0,0003$), коронарной смерти (5,7% против 6,9%, $p=0,0005$), нефатального инфаркта миокарда (8,7% против 11,8%, $p<0,0001$). Также уменьшалась потребность в коронарной ($p<0,0001$) и некоронарной ($p=0,0006$) реваскуляризации. Многолетний прием симвастатина оказался безопасным. Так, риск развития миопатии составил 0,01%. Исследование HPS имело огромное значение для клинической практики. Основываясь на полученных результатах, было предложено использовать дозу симвастатина 40 мг, как стартовую для данного препарата с целью избежать необходимости в постепенном подборе дозы и обеспечении более быстрого и значимого снижения липидных фракций. Проведенный фармакоэкономический анализ результатов HPS продемонстрировал, что прием симвастатина ассоциируется с уменьшением расходов, связанных с госпитализацией по поводу любых сердечно-сосудистых осложнений, на 22%. Оказалось, что чем более высокий коронарный риск имелся у пациента изначально, тем более фармакоэкономически обоснованным было использование симвастатина.

Симвастатин остается одним из наиболее изученных препаратов, который активно используется в клинической практике с 1988 г. и имеет значительную доказательную базу в плане эффективности и хорошей переносимости. Симвастатин оценивался в крупнейших исследованиях в качестве гиполипидемического средства и большинство свойств статинов изучены именно на примере симвастатина, как эталонного представителя группы. Применение статинов стало более доступным с экономической точки зрения для широкого круга пациентов и в нашей стране — в связи с использованием на российском фармацевтическом рынке дженериков — аналогов оригинального симвастатина.

Поступила 11/09-2009