

Новые возможности достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности

Ежов М. В.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ "РКНПК" Минздрава России. Москва, Россия

Обсуждаются частота гиперлипидемии в российской популяции, эффективность проводимых в России мер по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В свете представленных в 2013г Европейских рекомендаций по ведению стабильной ишемической болезни сердца и Американских рекомендаций по гиперхолестеринемии подчеркивается, что основным классом лекарственных препаратов, который следует использовать для улучшения прогноза, служат статины, притом без выделения конкретного препарата. Среди категорий высокого риска сердечно-сосудистых осложнений оправданы высокие дозы либо высокоинтенсивный режим назначения двух самых современных стати-

нов — аторвастатина и розувастатина. Подробно представлены результаты крупнейшего мета-анализа VOYAGER с участием 32 тыс. пациентов, где продемонстрировано превосходство розувастатина перед другими статинами в достижении целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: холестерин липопротеидов низкой плотности, гиперлипидемия, розувастатин, рекомендации.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (4): 60–63

Поступила 30/07–2014

Принята к публикации 04/08–2014

Novel opportunities to reach the target levels of low density cholesterol

Ezhov M. V.

The Institute for Clinical Cardiology n.a. Myasnikov A. L. FSBI "RCSPC" of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The article concerns prevalence and efficacy of primary and secondary preventive strategies for hyperlipidemia in Russian Federation. According to the European Guidelines 2013 for Treatment of Stable Ischemic Heart Disease and the American Guidelines for Hypercholesterolemia, the article emphasizes that the main drug class that is effective in prognosis improvement, are statins, without mentioning any specific name. Among the higher cardiovascular risk categories it is possible to use high doses or intensive regimen of the

two most common statins: atorvastatin and rozuvasstatin. The results of the largest meta-analysis VOYAGER with 32 thousands patients, are provided, showing more success against other statins to reach target low density cholesterol levels.

Key words: low density lipoproteids cholesterol, hyperlipidemia, rozuvasstatin, guidelines.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (4): 60–63

ГЛП — гиперлипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ФР — факторы риска.

Уровень смертности от болезней системы кровообращения в РФ остается высоким, и по данным Росстата в 2012г составлял 737,1 случаев на 100 тыс. человек, при этом абсолютные потери вновь превысили 1 млн. человек — 1055600 [1]. Несомненно, основную лепту в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вносят коронарный атеросклероз и все связанные с ним осложнения, в первую очередь внезапная смерть и инфаркт миокарда. Основная задача органов здравоохранения и, в частности ее практического звена, состоит в снижении риска развития этих состояний. Хорошо известно, вероятность наступления смертельного исхода вследствие сердечных причин в общей популяции и среди больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) сопоставима, и находится в пределах 1–3%

[2]. Это свидетельствует о том, что основные потери, которые несет страна от сердечно-сосудистых причин, происходят именно среди практически здорового населения. Другими словами, больные с доказанной ИБС составляют лишь “верхушку” айсберга. Атеросклероз начинает поражать сосуды уже в молодом возрасте и достаточно наличия одной “юной” атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, чтобы наступил фатальный исход. Существенного снижения темпов заболеваемости и смертности от ИБС можно добиться претворением в жизнь мер не столько вторичной, сколько первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это значит, что больше внимания следует уделять практически здоровым лицам, выявляя у них основные факторы риска (ФР) атеросклероза, такие, как

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: 8 (495) 414–60–67

e-mail: marat_ezhov@mail.ru

[Ежов М.В. — д.м.н., старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза].

гиперлипидемия (ГЛП), артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД). Следует подчеркнуть, что каждый из них ведет себя бессимптомно, поэтому и обращаемость активного населения за профилактической помощью крайне низка.

Российские данные по первичной и вторичной профилактике ССО в свете последних европейских и американских рекомендаций

Для коронарного атеросклероза ведущим ФР является холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). По данным исследования EUROASPIRE III (EUROpean Action on Secondary and primary Prevention through Intervention to Reduce Events III), в России у 65,1% больных ИБС выявляется гиперхолестеринемия — ХС ЛНП >3 ммоль/л и в 80,7% случаев ХС ЛНП $>2,5$ ммоль/л [3].

Многоцентровое, международное, перекрестное исследование с участием 12 стран EURIKA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice) было посвящено вопросам первичной профилактики [4]. В России приняли участие по обращаемости в 26 лечебно-профилактических учреждениях 604 пациента >50 лет с наличием, как минимум, одного дополнительного ФР без предшествующих ССЗ. В российской выборке 81,5% пациентов были <65 лет. Доля женщин составила 68,2%. ГЛП была выявлена у половины включенных в исследование пациентов. СД 2 типа был выявлен у 15,7% пациентов — это самый низкий показатель в совокупной выборке исследования (26,8%). Только 49,8% пациентов получали медикаментозную терапию по поводу ГЛП, тогда как в общей выборке — 74,4%. Уровень общего ХС <5 ммоль/л был достигнут лишь в 27,6% случаев. Достижение уровня ХС ЛНП <3 ммоль/л наряду с общим ХС <5 ммоль/л наблюдалось в 24,3% случаев, в общей выборке — в 41,2%.

Для лечения ГЛП российские врачи чаще использовали аторвастатин — 20,2%, в меньшей степени симвастатин (11,8%) и розувастатин (10,9%). Остальные препараты (правастатин, лова-статин, флувастатин, фибраты и эзетимиб) применялись с частотой не выше 1,5%. Исследование EURIKA, опубликованное в 2012г, свидетельствует о недостаточных мерах по первичной профилактике атеросклероза, которые осуществляются в практическом здравоохранении РФ. Главным объектом воздействия являются женщины раннего пенсионного возраста, с низким и умеренным риском ССО по SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), тогда как основная масса мужского трудоспособного населения в поликлиники не обращаются, и у них профилактика не проводится. Другие причины несостоятельности системы первичной профилактики, по мнению половины участвовавших

врачей, заключаются в перегруженности рутинной работой, дефиците финансирования и отсутствии заинтересованности [4].

В настоящее время, с учетом данных многочисленных, крупных, рандомизированных исследований и их мета-анализов, имеются доказательства пользы снижения ХС ЛНП как при первичной, так и при вторичной профилактике ССО с помощью такого класса гиполипидемических препаратов как статины [5]. Однако одного факта назначения статинов недостаточно, необходимо проводить контроль за приверженностью лечению и достижением целевых значений липидов. Эпидемиологическое исследование DYSIS (DYSlipidemia International Study) проведено в нескольких европейских странах, включая Россию, и посвящено оценке эффективности контроля ГЛП у 1586 амбулаторных пациентов, получающих статины. Важно отметить распространенность других нарушений липидного обмена: низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности наблюдался у 32,3% пациентов, а повышение уровня триглицеридов — в 55,6% случаев [6]. Согласно критериям рекомендаций Европейского Общества Кардиологов и Европейского Общества Атеросклероза (ESC/EAS) 2011 по ведению дислипидемии [7] показано, что частота достижения целевого уровня ХС ЛНП ($<1,8$ ммоль/л) у пациентов очень высокого риска составила 12,2%, высокого риска ($<2,5$ ммоль/л) — 30,3%, умеренного риска ($<3,0$ ммоль/л) — 53,4%. Это свидетельствует о том, у лиц очень высокого и высокого риска ССО вероятность достижения целевых значений ХС ЛНП в реальной клинической практике низка. У половины лиц умеренного риска также не удается нормализовать уровень ХС ЛНП. Авторы видят выход в применении более высоких доз статинов и использовании комбинированной гиполипидемической терапии. Чтобы понять, какой из этих подходов наиболее оправдан, а также, какой препарат предпочтителен, следует обратить внимание на рекомендации 2013г по лечению гиперхолестеринемии, подготовленные Американской коллегией кардиологов — ACC (American College of Cardiology) и Американской кардиологической ассоциацией — АНА (American Heart Association) [8]. В рамках рекомендаций выделены 4 основные группы пациентов, которые на основании данных доказательной медицины могут получить максимальную пользу от назначения статинов для профилактики развития инфаркта миокарда или мозгового инсульта. Это лица:

- с диагностированными ССЗ;
- с уровнем ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л;
- с СД 2 типа в возрасте 40–75 лет;
- с 10-летним риском развития ССО $\geq 7,5\%$

в возрасте 40–75 лет.

Основное отличие от предыдущих рекомендаций заключается в отсутствии целевого уровня ХС ЛНП,

но подчеркивается важность снижения его содержания на 50% от исходного уровня. Это подразумевает использование статинов в режиме высокой интенсивности. В результате применения новых критериев большее количество пациентов будет получать лечение статинами, что должно позитивно сказаться на темпах снижения смертности от болезней системы кровообращения в популяциях разных стран.

Статины являются одним из самых эффективных и безопасных классов препаратов. Подчеркивается, что в настоящее время назначение других липотропных средств (эзетимиб, никотиновая кислота, фибраты) не дает дополнительных преимуществ в улучшении прогноза по сравнению с монотерапией статинами. Тем не менее, применение “нестатинов” возможно в реальной клинической практике как в дополнение к статинам, так и при их непереносимости. В каждом случае решение следует принимать, исходя из конкретной клинической ситуации.

В рекомендациях отмечается, что для четырех групп пациентов должен рассматриваться новый подход в терапии статинами. Вместо применяемого ранее подхода “чем ниже, тем лучше”, предлагаются 2 режима для категорий высокого и очень высокого риска ССО. Это режимы высокой и умеренной интенсивности. В этих условиях титрация дозы статина для достижения целевого ХС ЛНП уже не требуется. Только у лиц с высоким риском побочных эффектов — пожилые, наличие сопутствующей патологии, полифармация, рекомендуются стандартные дозы статинов [9].

Несомненно, режим высокой интенсивности возможен только при использовании двух самых мощных современных статинов — розувастатина (дозы 20 мг и 40 мг) и аторвастатина (40 мг и 80 мг). Известно, у розувастатина в инструкции по применению значится первичная, но не вторичная профилактика ССО, тогда как аторвастатин, согласно данным различных рандомизированных, клинических исследований, может применяться как при наличии доказанного, клинически значимого атеросклероза, так и при его отсутствии. Важно подчеркнуть, что последние американские рекомендации не проводят раздела между этими препаратами в лечении и профилактике ССЗ. Чуть ранее, рекомендации ESC по ведению стабильной ИБС указали, что для улучшения прогноза данной категории больных следует использовать антиагреганты и статины [2], при этом также не оговаривается, какой из статинов следует выбирать.

Мета-анализ VOYAGER

В нескольких последних публикациях были представлены результаты мета-анализа индивидуальных данных VOYAGER (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), включившего 32258 пациентов в 37 рандомизированных исследова-

ниях, в которых сравнивались липид-снижающие эффекты розувастатина с эффектами аторвастатина и симvastатина. Среди этих пациентов были ~9 тыс. пациентов с СД и >15 тыс. пациентов с клинически доказанным атеросклерозом. Средний возраст всех участников — 60 лет, 56,7% мужчин, 80% европейского происхождения, ХС ЛНП исходно — 170 мг/дл. Из всех участников 57% были отнесены к категории высокого риска [10]. В первой части исследования было доказано, что удвоение дозы любого статина приводило к сопоставимому эффекту по снижению ХС ЛНП на 5–7%. Многофакторный анализ выявил предикторы достижения уровня ХС ЛНП <100 мг/дл: женский пол ($p<0,0001$), старший возраст ($p<0,0001$), СД ($p<0,0001$), отсутствие доказанного атеросклероза ($p=0,0002$). Увеличение дозы статина не было связано с прекращением терапии вследствие развития побочных эффектов. Авторы отметили, что, несмотря на наличие резистентных форм дислипидемии, причинами недостижения целевых значений ХС ЛНП чаще являются досрочное прекращение лечения, неспособность титрации дозы [10].

В следующей части исследования был проведен анализ достижения ХС ЛНП <70 мг/дл или его снижения на 50% среди 25075 пациентов высокого риска в соответствии с Европейскими рекомендациями 2011г [11]. Большой процент достижения цели был получен на розувастатине 10–40 мг (43,8–79,0%), чем при равной или удвоенной дозировке аторвастатина (16,1–65,2%) или симvastатина (0–39,7%). Парные сравнения показали статистически значимые преимущества: розувастатина 10 мг перед аторвастатином 10–20 мг и симvastатином 10–20 мг; розувастатина 20 мг перед аторвастатином 20–40 мг и симvastатином 20–80 мг; розувастатина 40 мг перед аторвастатином 40–80 мг и симvastатином 40–80 мг ($p<0,001$ во всех случаях) [11]. При отдельном анализе больных СД, включенных в VOYAGER, розувастатин оказался самым эффективным из трех статинов не только при снижении ХС ЛНП <70 мг/дл, но и увеличении содержания холестерина липопротеидов высокой плотности [12].

Таким образом, крупные клинические исследования и их мета-анализы последних лет по профилактике атеросклероза, отраженные в соответствующих практических рекомендациях, подтверждают прямую зависимость между эффективным снижением уровня атерогенных фракций ХС и риском развития ССО у категорий лиц различного риска, и дают больше уверенности практическому врачу для реализации более агрессивной гиполипидемической терапии. Среди гиполипидемических средств наиболее предпочтительным препаратом для быстрого и значимого достижения гиполипидемического эффекта (целевого уровня или процентного снижения ЛНП) является розувастатин (оригинальный препарат Крестор®, АстраЗенека).

Литература

1. Russian Statistical Yearbook 2013. www.gks.ru. Russian (Российский статистический ежегодник 2013).
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
3. Reiner Ž, De Bacquer D, Kotseva K, et al.; EUROASPIRE III Study Group. Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: findings from the EUROASPIRE III survey. *Atherosclerosis* 2013; 231: 300–7.
4. Boytsov SA, on behalf of the Russian Federation Working Group. Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russia and European countries: EURIKA Study results. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (1): 11–6. Russian (Бойцов С.А. от коллектива исследователей в Российской Федерации. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (1): 11–6).
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
6. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. on behalf of the researchers DYSIS. Continuing violations of lipid profile in patients with dyslipidemia receiving statins in clinical practice in the Russian Federation (Russian part of the study DYSIS). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (4): 70–8. Russian (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. от имени исследователей DYSIS. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (4): 70–8).
7. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3–46.
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* 2014; 129: S1–45.
9. Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, et al. Review of Clinical Practice Guidelines for the Management of LDL-Related Risk. *JACC* 2014; 64: 196–206.
10. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105: 69–76.
11. Karlson BW, Nicholls SJ, Lundman P, et al. Achievement of 2011 European low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals of either <70 mg/dl or ≥ 50% reduction in high-risk patients: results from VOYAGER. *Atherosclerosis* 2013; 228: 265–9.
12. Karlson BW, Barter PJ, Palmer MK, et al. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 697–703.