

Агрессивная статинотерапия у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска: место Липромак-ЛФ

Силуянов В.В.

Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

Siluaynov V.V.

Gomel State Medical University, Belarus

Aggressive statin therapy in patients with very high cardiovascular risk

Резюме. Представлены результаты применения лекарственного средства Липромак-ЛФ в суточной дозе 80 мг у больных с ишемической болезнью сердца с очень высоким кардиоваскулярным риском. Отмечена эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата Липромак-ЛФ 80 мг/сутки у данной категории больных.

Ключевые слова: дислипидемия, Липромак-ЛФ, агрессивная статинотерапия, ишемическая болезнь сердца.

Медицинские новости. – 2017. – №5. – С.

Summary. The results using of Lipromac-LF 80 mg a day in patients with very high cardiovascular risk are presented. High efficiency, good tolerance and safety are noted in given group of patients.

Keywords: dyslipidemia, Lipromac-LF, aggressive statin therapy, coronary heart disease.

Meditsinskie novosti. – 2017. – N5. – P.

Болезни системы кровообращения являются основной причиной смерти во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает 17,5 млн человек, в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС) – более 7 млн [1]. Предполагается, что к 2020 году от ССЗ будет умирать приблизительно 25 млн человек, из них более половины – от ИБС [2].

Основной причиной развития ССЗ является атеросклероз коронарных артерий, а один из главных факторов риска возникновения заболеваний, связанных с атеросклерозом, – дислипидемия. В многочисленных исследованиях показано, что нарушения липидного обмена в виде повышения уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) увеличивают риск развития ИБС [3]. Внедрение в клиническую практику современных высокотехнологических медикаментозных и хирургических методов лечения ИБС привели к значительному увеличению количества пациентов, выживших после острых коронарных событий. Именно эти больные имеют самый высокий абсолютный риск возникновения повторных коронарных событий и больше всего нуждаются в проведении профилактического лечения, коррекции факторов риска, в частности дислипидемии. В настоящее время достигнуты определенные успехи в лечении дислипидемии: внедрены в клиническую практику высокоэффективные гиполипидемические препараты, в первую очередь,

ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы – статины.

В 2011 году вышли Европейские рекомендации по лечению дислипидемии, в которых предложен новый целевой уровень ЛПНП – <1,8 ммоль/л. Но, по данным российских наблюдательных, эпидемиологических и фармакоэпидемиологических исследований последних лет (MSS-2006, ПОРА-2008, DYSIS-Russia 2011, 2012), достижение данного целевого уровня ЛПНП у пациентов с очень высоким кардиоваскулярным высоким

практики применения статинов, – ALLIANCE (Агрессивные липидснижающие программы с использованием аторвастатина в сравнении с обычным лечением) [7]. Данное исследование показало эффективность и безопасность агрессивной терапии аторвастатином при длительном применении. В исследовании AVERT сравнивали результаты агрессивной терапии аторвастатином (80 мг/сутки) у больных со стабильной стенокардией и коронарной ангиопластикой. Авторами была показана безопасность и эффектив-

Результаты крупномасштабного мета-анализа исследований с участием 170 тысяч пациентов и использования статинов показали, что снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается уменьшением смертности от всех причин на 10%, смертности от ССЗ – на 20%. При этом на 23% снижается риск развития патологии коронарных сосудов и на 17% – инсульта

риском не превышает 10% [4]. Одна из главных причин – назначение низких доз статинов в реальной клинической практике. Так, по данным российского регистра ПРОФИЛЬ, 85% больных, которые не достигли целевого уровня ЛПНП, получали статины в небольших дозах [5]. Обычные дозы статинов, приводящие к умеренному (около 30%) снижению уровня ЛПНП, не показывают в 100% случаев прямую связь между уменьшением уровня ЛПНП и снижением выраженности коронарного атеросклероза, сокращением числа сердечно-сосудистых осложнений [6].

Одно из первых исследований, в котором сопоставляли исход лечения дислипидемии в группе лиц с ИБС, получавших высокую дозу аторвастатина (80 мг в сутки), с эффективностью обычной

ность больших доз аторвастатина, а также продемонстрировано, что агрессивная гиполипидемическая терапия позволяет избежать или отсрочить проведение эндоваскулярного лечения у больных с хронической ИБС [8].

Агрессивная терапия статинами в различных клинических ситуациях продемонстрирована во многих других исследованиях. Например, в MIRACL проводилось сравнение лечения аторвастатином 80 мг с плацебо у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Результатом явилось значительное снижение эпизодов повторной госпитализации, улучшение течения сердечной недостаточности и уменьшение частоты приступов стенокардии в группе лиц, принимавших аторвастатин. Хотя в группах не было выявлено различий между

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов, получавших Липромак-ЛФ (80 мг/сутки)

Показатель	Значение параметра
Число пациентов	30
Мужчины, n (%)	14 (45,6%)
Женщины, n (%)	16 (54,4%)
Возраст, лет	56,2±10,4
Инфаркт миокарда, подострая стадия, n	17
Ангиопластика + стентирование, n	9
АКШ + МКШ, n	4

показателями смертельных исходов, нефатального инфаркта миокарда или случаев остановки сердца [9]. В исследовании PROVEITIMI 22 изучали эффективность стандартной дозы правастатина 40 мг и аторвастатина 80 мг у больных в первые 10 дней ОКС [10]. Основным показателем, по которому сравнивались эффективность изучавшихся вмешательств, объединял случаи смерти от всех причин, инфаркт миокарда (ИМ), операции реваскуляризации миокарда, выполненные через 30 дней, и инсульты. Превосходство высокой дозы аторвастатина над стандартной дозой правастатина было очевидным уже через 30 дней, оно сохранялось на протяжении всего периода исследования и не зависело от пола, возраста, наличия сахарного диабета или ИМ, причем у лиц с высоким исходным уровнем ЛПНП эти отличия были более выражены [11].

Клиническая эффективность и безопасность длительного применения аторвастатина в больших дозах изучалась в таких исследованиях, как IDEAL у больных после перенесенного ИМ [12], TNT – у пациентов со стабильной стенокардией [13], SPARCL – после перенесенного инсульта [14].

Оценка динамики атеросклеротического процесса при применении высоких доз аторвастатина, по данным визуализирующих методов, продемонстрирована в исследовании ASAR, результатом которого была регрессия атеросклероза (уменьшение толщины комплекса интимомедии сонных артерий по данным ультразвукового исследования) [15]. Динамика коронарного атеросклероза при помощи внутрисосудистого ультразвукового метода у пациентов, принимавших аторвастатин 80 мг в сутки в течение 18 месяцев, показана в исследовании REVERSAL

Таблица 2 Динамика показателей липидного спектра в процессе лечения Липромак-ЛФ (80 мг/сутки)

Показатель	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца
ОХ, ммоль/л	6,3±0,69	4,1±0,52*	3,9±0,5*
ЛПНП, ммоль/л	4,1±0,72	2,07±0,44*	1,97±0,4*
ЛПОНП, ммоль/л	1,09±0,32	0,63±0,36*	0,59±0,18*
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,38	1,4±0,42*	1,4±0,46*
ТГ, ммоль/л	2,4±0,72	1,4±0,8*	1,3±0,08*
КА	4,7±0,65	1,6±0,18*	1,42±0,08*

Примечание: * – достоверность различий показателей в сравнении с исходными, $p < 0,05$.

Таблица 3 Динамика биохимических показателей при применении препарата Липромак-ЛФ (80 мг/сутки)

Показатель	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца
АСТ, ед/л	29,4±6,8	30,3±4,6	32,4±5,6
АЛТ, ед/л	26,8±4,4	23,8±5,0	28,4±3,6
КФК, ед/л	106,4±12,8	112,6±16,4	110,6±10,6
Билирубин, мкмоль/л	14,8±1,6	16,2±1,2	16,4±1,6
Креатинин, ммоль/л	0,084±0,002	0,082±0,006	0,090±0,007

[16]. По представленным данным, применение аторвастатина в дозе 80 мг/сутки препятствовало прогрессированию атеросклероза коронарных артерий и способствовало стабилизации атеросклеротической бляшки.

Результаты российского исследования АТЛАНТИКА (аторвастатин в режиме фильтрации дозы от 10 до 80 мг/сутки принимали 697 пациентов с первичной гиперхолестеринемией или комбинированной гиперлипидемией) убедительно показали пользу использования высоких доз аторвастатина при ОКС, а также клиническую безопасность и эффективность препарата в суточной дозе 80 мг [17].

В объединенном мета-анализе с участием более 27 тысяч пациентов (более 100 тысяч человеко-лет наблюдения) из 4 крупных клинических исследований (TNT, IDEAL, PROVEITIMI 22, AtoZ) было продемонстрировано значительное снижение риска развития коронарной смерти и ИМ на высоких дозах статинов [18]. Также, по данным этого мета-анализа, наблюдалось значительное снижение частоты коронарных смертей, инсультов и сердечно-сосудистых событий в целом [19].

Аторвастатин является наиболее часто назначаемым препаратом из группы статинов. В Республике Беларусь зарегистрированы как оригинальный препарат, так и его дженерики. В данной работе была изучена эффективность, безопасность и переносимость отечественного препарата аторвастатина – Липромак-ЛФ в суточной

дозе 80 мг у больных с очень высоким кардиоваскулярным риском.

В исследование было включено 30 пациентов с документированной ИБС с перенесенным ИМ, после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, операции аорто- и маммарно-коронарного шунтирования. Все пациенты относились к категории очень высокого кардиоваскулярного риска. В исследование не включали лиц с уровнем ОХ >9,0 ммоль/л или ТГ >4,0 ммоль/л, вторичной дислипидемией, повышенным содержанием трансаминаз (аланинаминотрансаминаза – АЛТ, аспартатаминотрансаминаза – АСТ) более чем в 2 раза от верхней границы нормы, уровнем креатинфосфокиназы (КФК), превышающем более чем в 3 раза верхнюю границу нормы, а также пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени и почек, сердечной недостаточностью выше 2а по классификации Стражеско – Василенко. В течение 3 месяцев проводилась агрессивная гиполипидемическая терапия аторвастатином (отечественный препарат Липромак-ЛФ) в суточной дозе 80 мг.

В период исследования (исходно, через 1 и 3 месяца) определяли содержание ОХ, ЛПНП, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПВП, рассчитывали коэффициент атерогенности (КА).

Безопасность проводимой терапии осуществляли с помощью мониторинга активности ферментов печени (АСТ, АЛТ), КФК, билирубина, креатинина. Повы-

шение значений АСТ, АЛТ, КФК более чем в 3 раза от верхней границы нормы являлось основанием отмены Липромак-ЛФ.

Для исследования показателей липидного спектра пробы крови брали из локтевой вены утром натощак. Содержание ОХ, ТГ и ЛПВП определяли на аппарате SOLAR наборами реактивов отечественного производства. Уровень ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald:

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ЛПВП}).$$

ЛПОНП рассчитывали по формуле:

$$\text{ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2.$$

КА – по формуле Климова А.Н.:

$$\text{КА} = (\text{ОХ} - \text{ЛПВП})/\text{ЛПВП}.$$

Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием стандартных методов статистики. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий между группами определяли по t-критерию Стьюдента. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$.

Динамика показателей липидного спектра в процессе лечения Липромак-ЛФ в суточной дозе 80 мг приведена в табл. 2.

Как видно из представленных данных, уже через 1 месяц приема Липромак-ЛФ в суточной дозе 80 мг наблюдается досто-

Число пациентов, достигших целевого уровня ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л), составило 22 (73,3%) человека. Следует отметить, что использование статинов в максимальных дозах не всегда приводит к достижению целевого уровня ЛПНП. Так, при применении аторвастатина в максимальной дозе частота достижения целевого уровня ЛПНП составила 70%, симвастатина – 51,5%, флувастатина – 30,1%, ловастати-на – 24,7% [21].

Безопасность проводимой терапии контролировалась как клинически (осмотр больного при каждом визите, опрос на предмет появления новых жалоб и симптомов), так и лабораторно (определяли активность ферментов АСТ, АЛТ, КФК, а также содержание билирубина и креатинина).

Динамика некоторых показателей, позволяющих судить о безопасности препарата Липромак-ЛФ в суточной дозе 80 мг, приведена в табл. 3.

Как видно из представленных данных, в процессе лечения препаратом Липромак-ЛФ в суточной дозе 80 мг достоверных изменений анализируемых показателей не было. Учитывая небольшое количество наблюдений ($n=30$), динамика показателей была проанализирована

скулярным риском отличается эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью.

2. При применении максимальной дозы лекарственного средства Липромак-ЛФ 80 мг в сутки у пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском целевой уровень ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л) был достигнут в 73,3%.

3. Проведение агрессивной терапии препаратом Липромак-ЛФ целесообразно у лиц с очень высоким кардиоваскулярным риском после острых коронарных событий.

ЛИТЕРАТУРА

1. ASA/ANA. Heart Disease and Stroke statistics-2005 // Update. – 2005. – P.1–60.
2. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Васильева И.Н. // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – №3. – С.48–56.
3. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – №1(5). – С.459–463.
4. Заключение экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики об обоснованности повышения доз статинов в клинической практике // CardioSomatica. – 2012. – №3. – С.98–101.
5. Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9. – С.362–367.
6. Арутюнов Г.П. // Пленум: приложение к журналу «Сердце». – 2007. – №2. – С.11.
7. Koren M.J., Hunninghake D.B. // JACC. – 2004. – Vol.44. – P.1772–1779.
8. Pitt B., Waters D., Brown W.V., et al. // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol.341. – P.70–76.
9. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., et al. // JAMA. – 2001. – Vol.283. – P.1711–1718.
10. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.N., et al. // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol.350. – P.1495–1504.
11. Ежов М.В. // Consilium medicum. – 2009. – Т.11, №1. – С.121–124.
12. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J.P., et al. // JAMA. – 2005. – Vol.294, N19. – P.2437–2445.
13. La Rosa J., Grundy S.M., Waters D.D., et al. // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol.352, N14. – P.1425–1435.
14. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A.I., et al. // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol.355. – P.549–559.
15. Smilde T.J., van Vassen S., Wollersheim H., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol.49, N12. – P.1272–1278.
16. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al. // JAMA. – 2004. – Vol.291. – P.1071–1080.
17. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. и др. // Кардиология. – 2008. – №1. – С.4–13.
18. Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A., et al. // JACC. – 2006. – Vol.48, N3. – P.438–445.
19. Бритов А.И. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8. – С.82–87.
20. Малай Л.Н. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – №10. – С.513–524.
21. Кухарчук В.В. // Кардиология. – 2007. – №10. – С.51–53.

Поступила 14.02.2017 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.

Агрессивная терапия препаратом Липромак-ЛФ в суточной дозе 80 мг у пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском отличается эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью. При применении максимальной дозы лекарственного средства Липромак-ЛФ 80 мг в сутки у пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском целевой уровень ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л) был достигнут в 73,3%

верное снижение ОХ на 34,9%, ЛПНП – на 46,3%, ЛПОНП – на 42,2%, ТГ – на 41,6%. Содержание ЛПВП повысилось на 27,2%, а КА уменьшился на 65%.

В дальнейшем сохранялась положительная динамика липидного спектра. К концу исследования по сравнению с исходными показателями уровень ОХ снизился на 38%, ЛПНП – на 52%, ЛПОНП – на 45,8%, ТГ – на 45,8%. Содержание ЛПВП увеличилось на 27,2%, а КА уменьшился на 69,5%. По завершении исследования уровень ЛПНП понизился на 2,13 ммоль/л.

Результаты крупномасштабного мета-анализа исследований с участием 170 тысяч пациентов и использования статинов показали, что снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается уменьшением смертности от всех причин на 10%, смертности от ССЗ – на 20%. При этом на 23% снижается риск развития патологии коронарных сосудов и на 17% – инсульта [20].

у каждого пациента. Бессимптомное повышение АСТ в 2,0 раза выше верхней границы нормы (ВГН) имело место у 2 (6,6%) больных, бессимптомное повышение АЛТ в 1,5 раза ВГН – у 2 (6,6%). Бессимптомное увеличение КФК в 1,5 раза выше ВГН – у 1 (3,3%), на 20% выше ВГН – у 2 (6,6%) пациентов. Увеличение содержания билирубина и креатинина не выявлено ни в одном случае.

Отмечена хорошая переносимость препарата, не наблюдалось серьезных побочных явлений. У 1 (3,3%) пациента были умеренно выраженные головные боли, у 2 (6,6%) – незначительно выраженные диспепсические расстройства. Данные побочные явления не потребовали отмены препарата.

Выводы:

1. Агрессивная терапия препаратом Липромак-ЛФ в суточной дозе 80 мг у пациентов с очень высоким кардиова-