

**Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»**

**Республиканская научно-практическая интернет-конференция с международным участием  
«Актуальные вопросы кардиологии»**

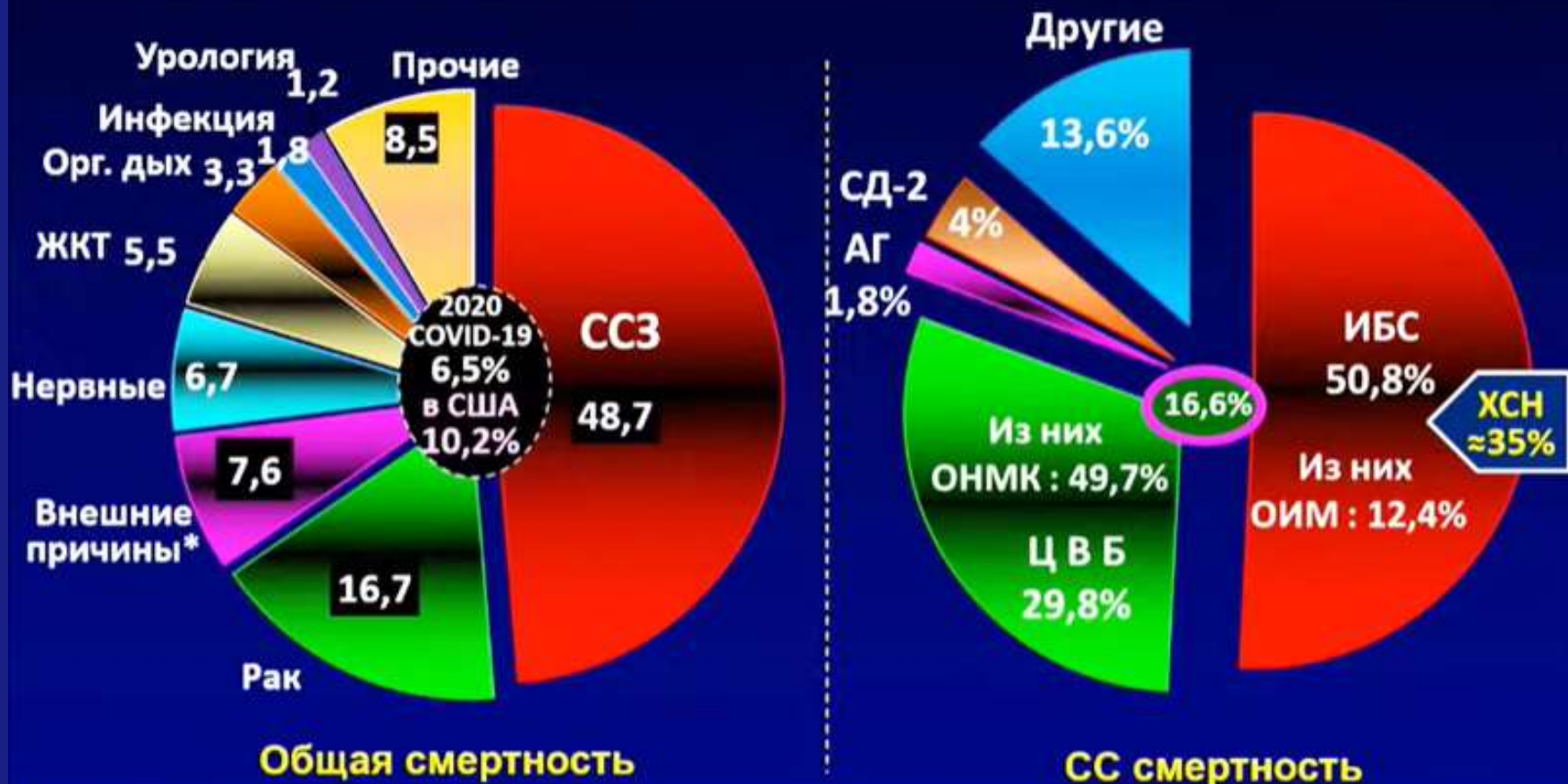
# **Статины в профилактике сердечно-сосудистых осложнений: современная актуальность**



**Кардашевская Л.И., доцент кафедры внутренних болезней №3**

**Донецк, 10 декабря 2021 года**

# Структура общей и сердечно-сосудистой смертности в РФ в 2019 г.



2020 год : + 323,800 смертей (+17,9%) [в США +17,7%] из них КОВИД = 162,400 (50,2%)

2020 год : СС смертность возросла на ≈ 104,300 (на 12,4%) [в США +7,2%]



# Основные факторы риска ССЗ в РФ (когортное исследование ЭССЕ-РФ)

10 регионов РФ  
n= 18 305





# Препараты, снижающие риск смерти и СС осложнений при ХКС

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ПРИ ХКС (с синусовым ритмом)</b>		
Аспирин 75-100 мг рекомендован больным, перенесшим ОИМ или реваскуляризацию	I	A
Клопидогрель 75мг рекомендован в качестве альтернативы аспирину при его не толерантности	I	B
Клоридогрель 75мг может быть предпочтительнее аспирина у симптомных и бессимптомных больных с наличием периферического атеросклероза и наличием ишемического инсульта /ТНМК в анамнезе	IIb	B
Добавление второго антитромботического препарата плюс к аспирину должно быть предусмотрено для больных ВЫСОКОГО СС риска при отсутствии высокого риска кровотечений (рива-, тикагрелор)	IIa	A
<b>ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ</b>		
Параллельное использование ингибиторов протонной помпы рекомендовано больным, принимающим Аспирин, ДАТТ или ОАК. При наличии высокого риска ЖК кровотечений	I	A
<b>ЛИПИДСНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА ПРИ ХКС</b>		
Статины рекомендованы всем больным с ХКС	I	A
Больным, не достигшим целей (высокий риск 1,8 ммол/л; очень высокий риск 1,4 ммол/л) на максимальных Дозах статинов, рекомендована их комбинация с эзетимибом	I	B
Больным, не достигшим целей (высокий риск 1,8 ммол/л; очень высокий риск 1,4 ммол/л) на максимальных Дозах статинов с эзетимибом рекомендовано их комбинирования с ингибиторами PCSK 9	I	A
<b>ИАПФ ПРИ ХКС</b>		
Ингибиторы АПФ (или антагонисты к рецепторам к ангиотензину II) рекомендованы, если больные с ХКС Имеют другие состояния (ХСН, АГ, диабет)	I	A
Ингибиторы АПФ должны быть назначены больным с ХКС, имеющим ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ СС риск	IIa	A

# Основные причины разрыва атеросклеротической бляшки и риска смертельных осложнений при ИБС

## ❖ *Изменение липидного ядра:*

- развитие непропорционально большого, эксцентрически расположенного липидного ядра;
- ув-ие содержания в ядре тромбогенных частиц;

↑ ХС ЛПНП

## ❖ *Ослабление (истончение) оболочки (покрышки):*

- воспалительная и иммунная реакция на ее поверхности ;
- уменьшение пролиферации ГМК;
- истончение фиброзной стромы;
- усиление экспансии макрофагами.

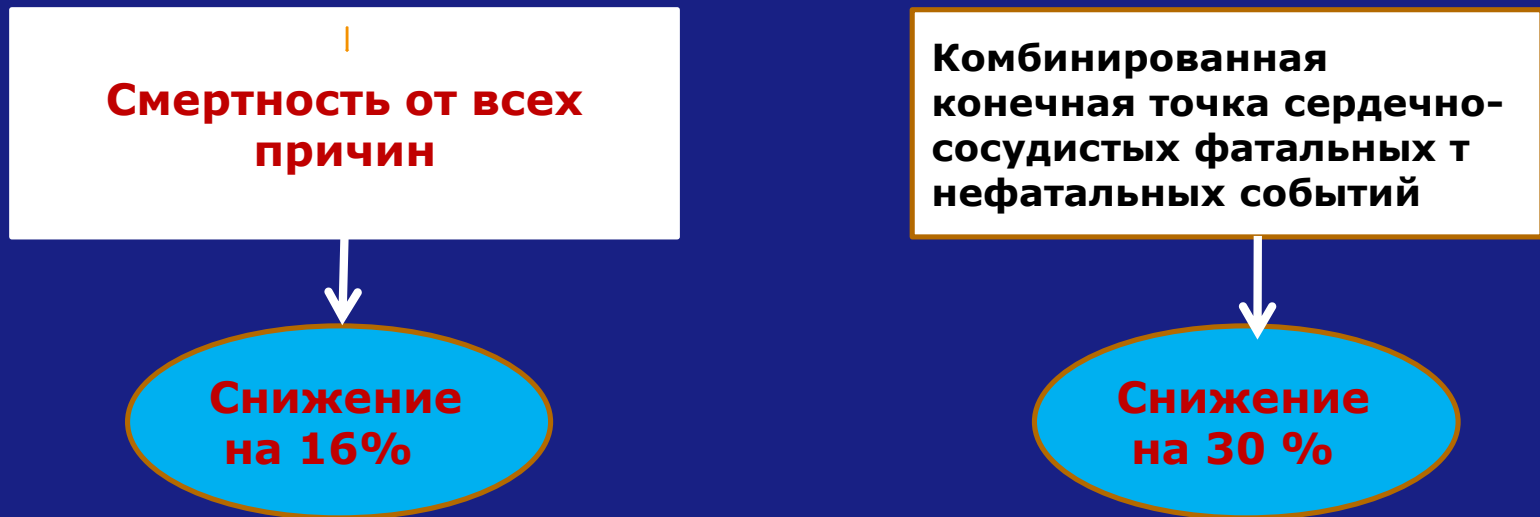
↑ СРБ

## ❖ *Дисфункция эндотелия на и в области бляшки.*

↓ ЭЗВД

# Эффективность статинов при первичной профилактике ССЗ

- Кокрейновский обзор РКИ (16 исследований; 34 272 участников)



**Отказ от курения - снижение смертности на 50%!!!!**

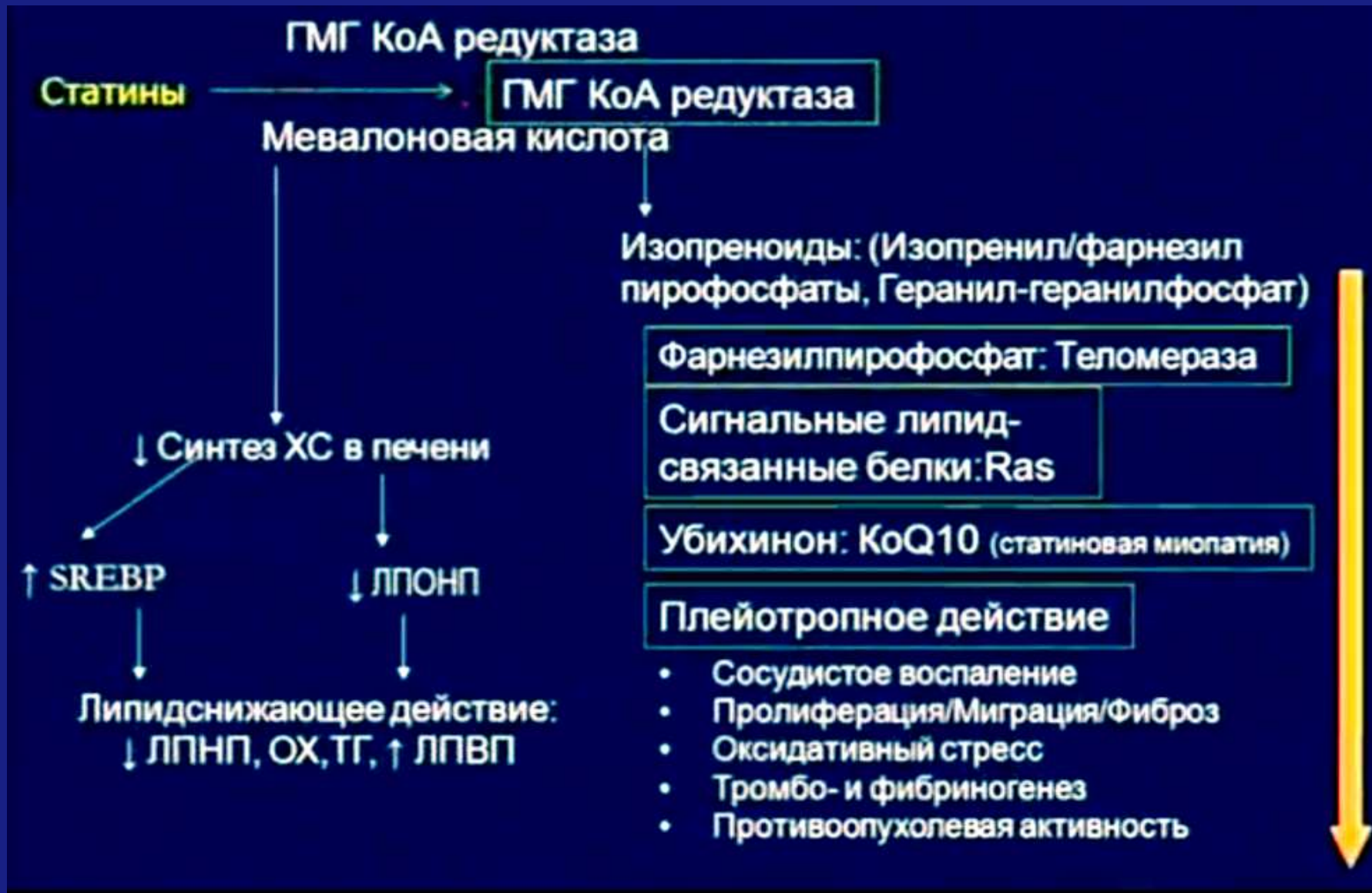
# Интрига действия статинов

- Статины – наиболее эффективные гиполипидемические средства.
- Доказанное влияние на снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации, СС смерти (на 44-54 %).
- Значимое **снижение риска смерти вне зависимости от ее причин** представляет собой уникальный результат для статинов у **пациентов без ИБС (на 20 %)**.

**Почему статины снижают общую смертность ?**



# Разгадка «интриги» статинов: блокада нескольких биохимических путей





# Часы жизни -теломеры



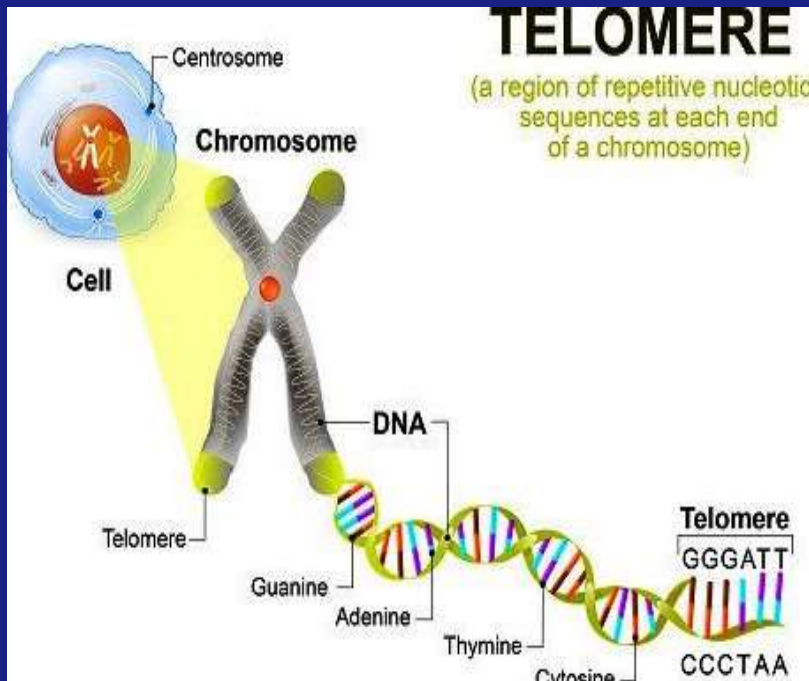
**Теломеры** – повторения ДНК (TTAAGG) на концах хромосом. Благодаря их укорочению с каждым клеточным делением, они рассматриваются как **«митотические часы»** пролиферирующих клеток.

**Молекулярная основа старения** – это теория, которая связана с теломерами. Это структуры, которые имеют определенную длину. Чем короче будет длина теломеров, тем меньше мы проживем.

Сегодня ученых интересует клеточное старение именно с точки зрения, связанной с теломерами.



# Теломераза – ключ к клеточному бессмертию.



- Восстановление потеряемых при каждом клеточном делении нуклеотидов.
- Задержка процессов укорочения теломеров.

# Нобелевская премия -2009 – «за открытие механизмов защиты хромосом теломерами и фермента теломеразы»



Джек Шостак

Элизабет Блэкбёрн

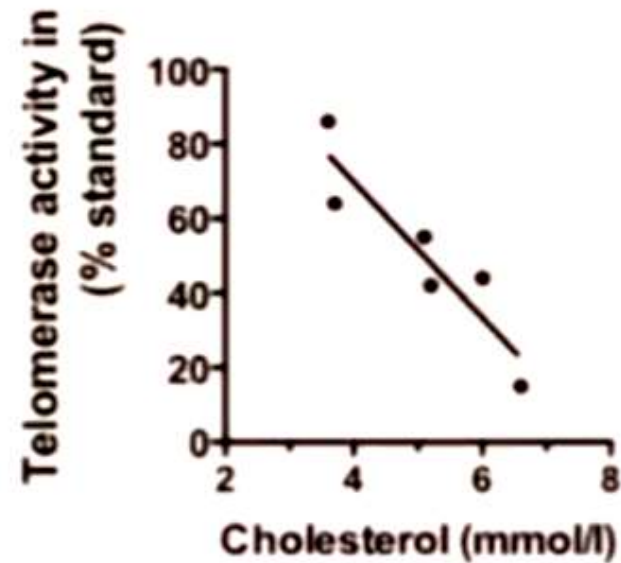
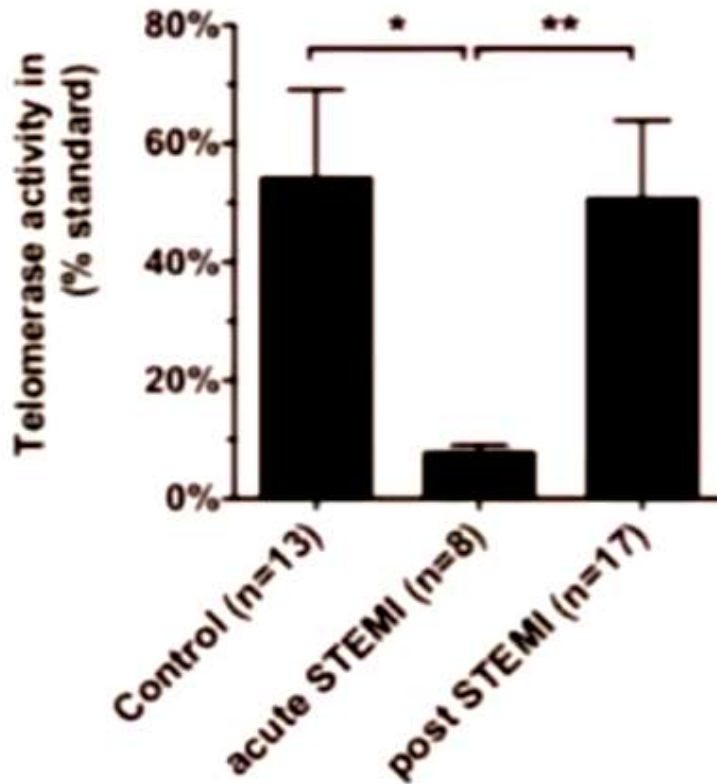
Кэрол Грейдер

Впервые данную теорию ещё в 1971 году предложил  
Алексей Оловников



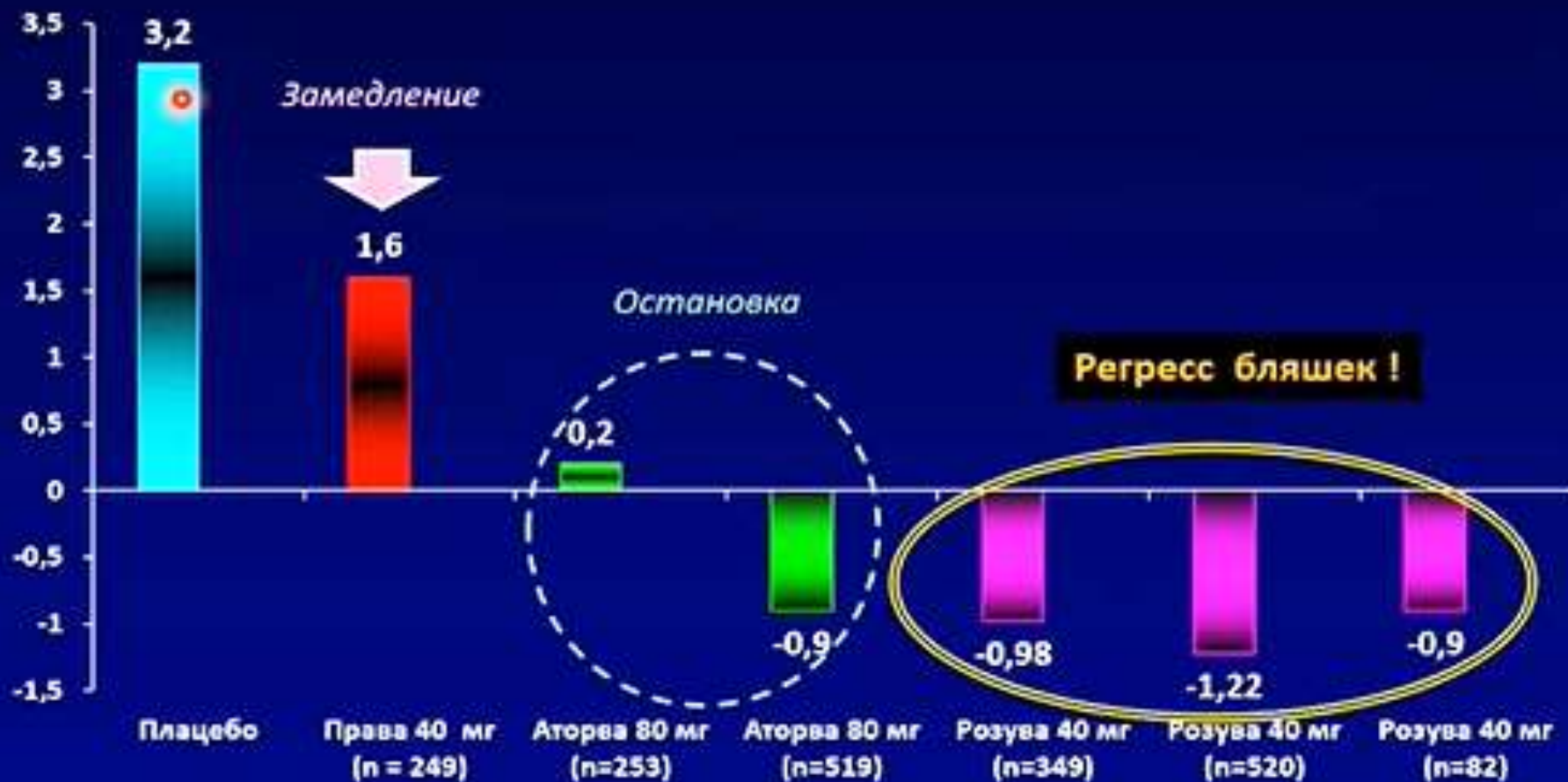
# Атеросклероз: болезнь старения

## Холестерин и системное воспаление ингибируют теломеразу





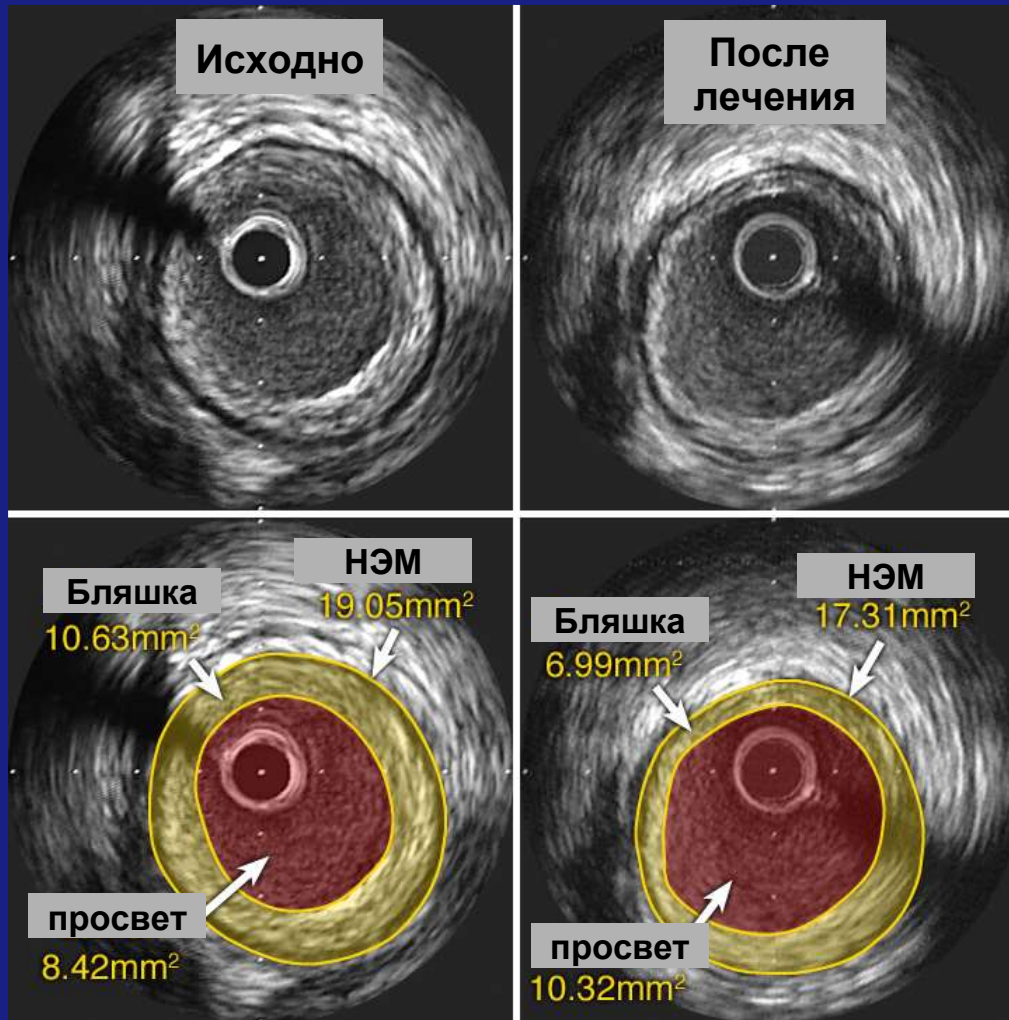
# Изменение в коронарной артерии объема атеромы (%) при лечении статинами (REGRESS, REVERSAL, ASTEROID, SATURN, IBIS-4)



Nissen S et al. JAMA 2004. Vol 291;9:1071-1080

Nissen S Report on ESC meeting, Barcelona, 2 September, 2014

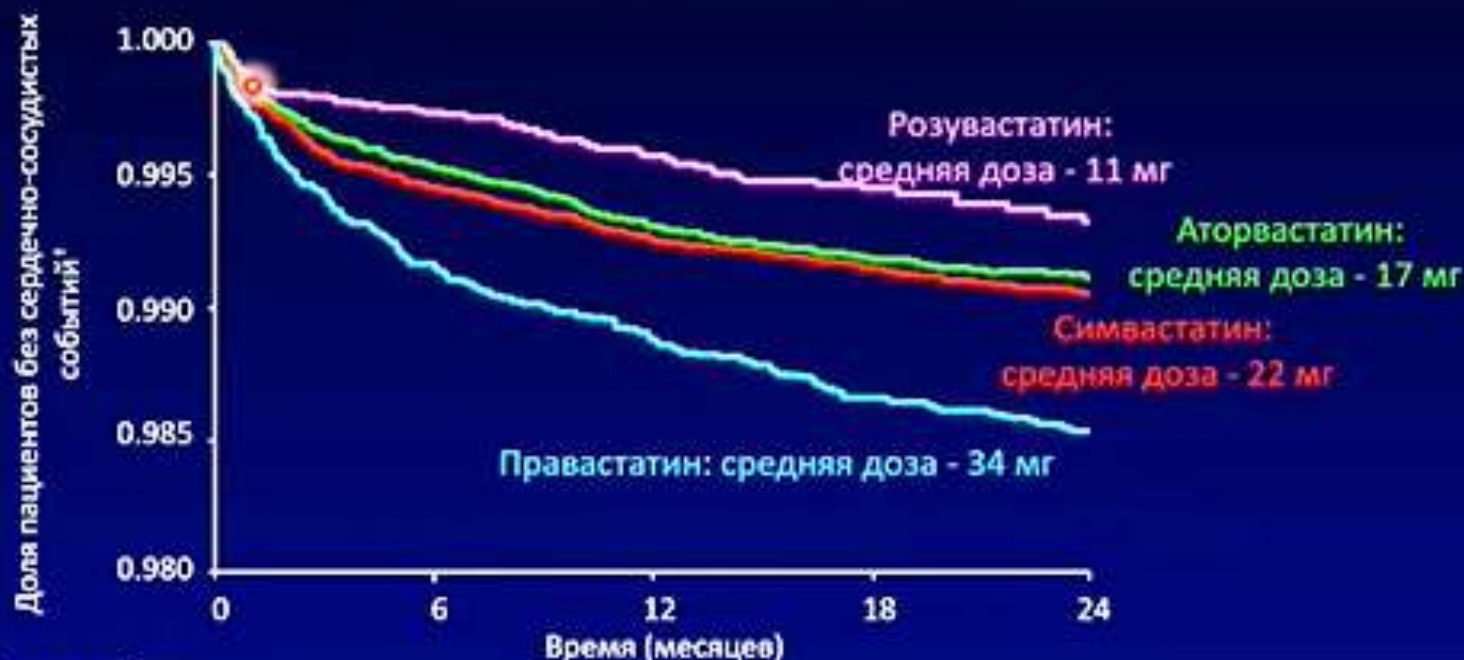
# Пример регресса атеросклеротической бляшки у пациента (исследование ASTEROID (Розувастатин 40 мг в течение 2-х лет), данные ВСУЗИ)



Изображение предоставлено Cleveland Clinic Intravascular Ultrasound Core Laboratory

# Исследование сердечно-сосудистых событий в Нидерландах

## Госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий



Размер выборки	0	6	12	18	24
Розувастатин	8 710	5 951	3 982	2 534	1 341
Аторвастатин	30 849	20 743	13 978	9 661	6 807
Симвастатин	32 824	21 478	14 773	10 755	7 820
Правастатин	19 652	13 351	9 941	7 714	5 962

<sup>†</sup> Данные приведены после коррекции по возрасту, полу, применению нитратов и антигипертензивных препаратов, а также в зависимости от наличия сахарного диабета

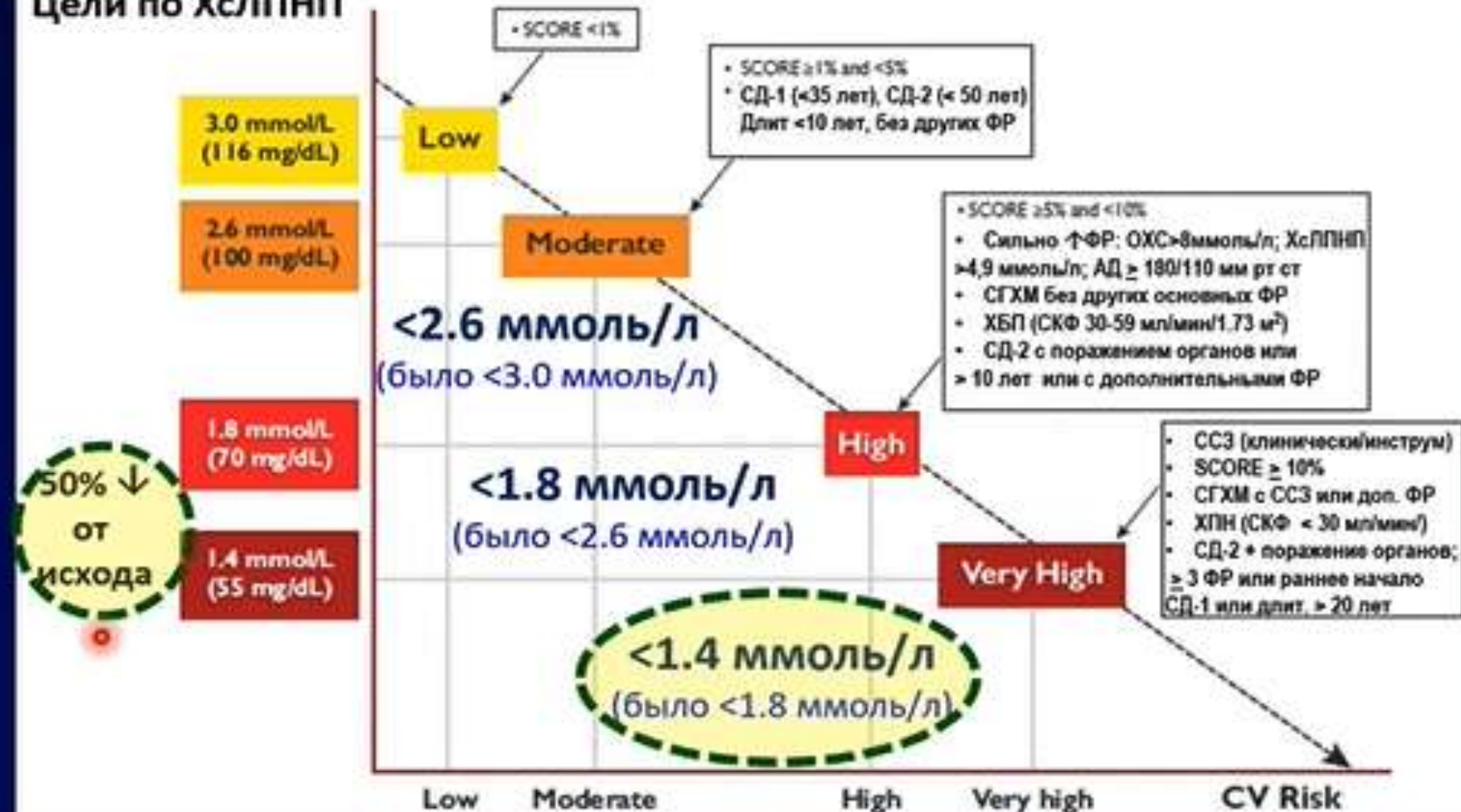




# «Новые» цели по Хс ЛПНП в рекомендациях ESC -2019

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

## Цели по ХсЛПНП





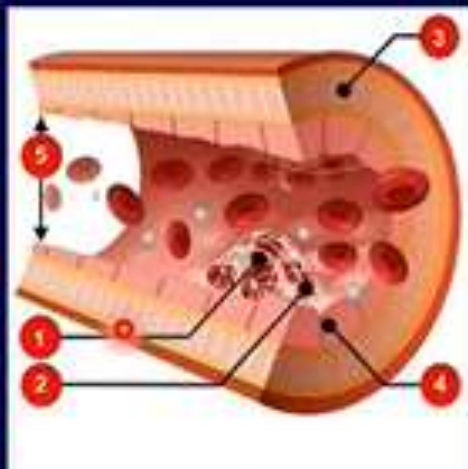
# Концепция холестерина «не высокой плотности»



# Синергизм ингибирования HMG-CoA-редуктазы (статины) и активации PPARα-рецепторов в клетках сосудов (фибраты)

## Ингибирование HMG-CoA-редуктазы

- 01 Антитромботический эффект (снижение реактивности тромбоцитов за счет эффектов NO и ингибирование)  $\text{TXA}_2$ )
- 02 Торможение пролиферации клеток сосудистой стенки за счет эффектов на Rho и Ras белки
- 03 Индукция ангиогенеза (усиление активности эндотелиальных клеток-предшественников)
- 04 Улучшение эндотелиальной дисфункции за счет усиления выработки NO
- 05 Противовоспалительное действие (ингибирование экспрессии молекул ГКГС – II и CD40)



## Активация PPARα - рецепторов

- 01 Уменьшение свертываемость крови (Снижение активности молекул адгезии и синтеза фибриногена)
- 02 Блокирование VEGF – торможение пролиферации гладкомышечных клеток и роста новых неполноценных сосудов
- 03 Уменьшение отека сосудистой стенки за счет блокады фермента альдозоредуктазы
- 04 Увеличение просвета сосуда (снижение выработка эндотелина и увеличение продукции оксида азота)
- 05 Противовоспалительное действие за счет снижения продукции медиаторов воспаления

PPARα – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом альфа; ФНО – фактор некроза опухоли, VEGF – фактор роста сосудов, ГКГС – главный комплекс гистосовместимости



# Комплексное лечение дислипидемий в XXI веке

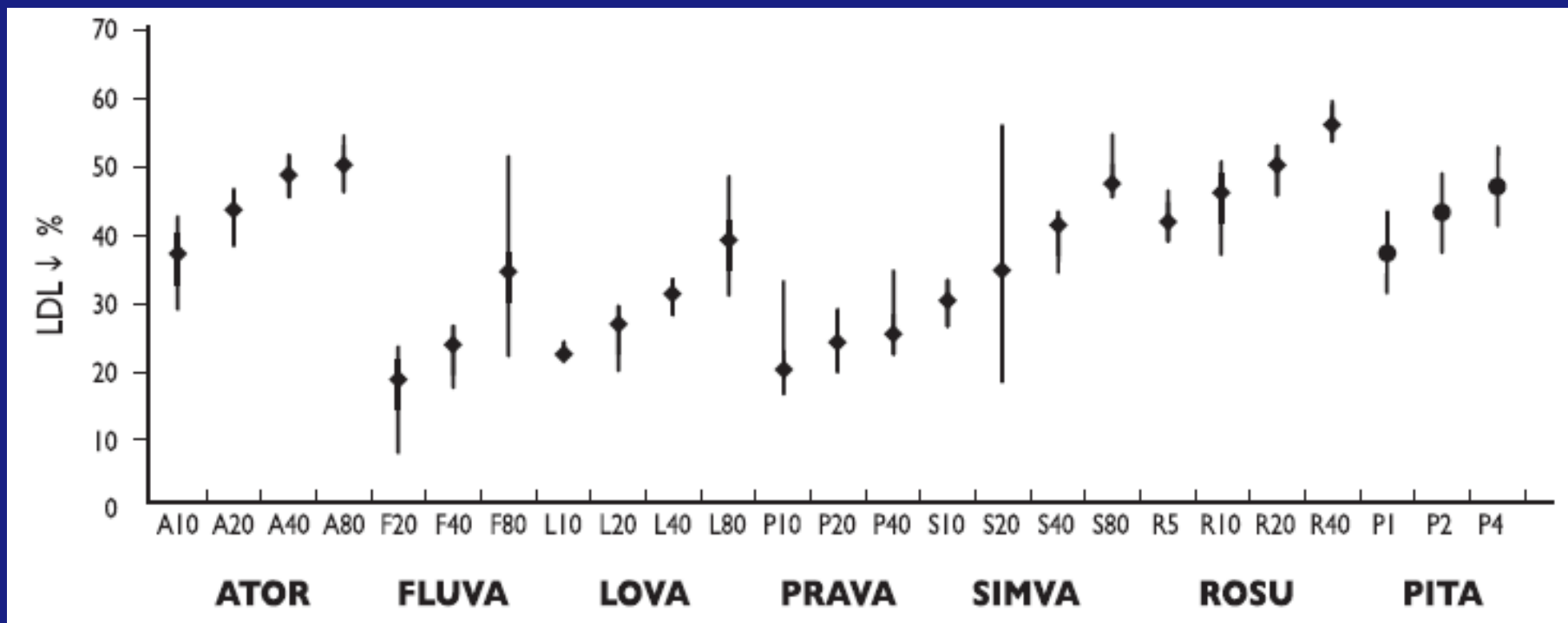


# Общая стратегия медикаментозного лечения дислипидемий

- Оценить общий КВР субъекта.
- Вовлечь пациента в решение проблемы снижения КВР.
- Определить целевой ЛПНП для этого уровня КВР.
- Посчитать % снижения уровня ЛПНП, рекомендуемый для достижения этой цели.
- **Выбрать статин – тот, кот. может обеспечить это снижение.**
- **Обязательно титровать дозу статина** до достижения цели.
- Если статин не может достичь цели, рассматривается комбинация препаратов.



# % снижения ЛПНП на разных дозах разных статинов



Систематический обзор и результаты мета-анализа терапевтической эквивалентности статинов

Weng TC, et al. *J Clin Pharm Ther* . 2010;35:139-151

Mukhtar RY, et Al. *Int J Clin Pract* . 2005;59(2):239-252

# Контроль липидов и активности ферментов печени на терапии СТАТИНАМИ

## Липиды

До начала терапии нужно сделать два анализа (1-12 нед), за исключением специальных клинических ситуаций (ОКС и пациенты очень высокого СС риска)

После начала лечения статинами и коррекция терапии: 8 ( $\pm$ ) нед

Достигли целевого уровня? 1/12 месяцев

## Мониторинг активности ферментов печени и КФК

До начала терапии

Через 8-12 нед после старта терапии статинами или коррекции дозы

Рутинный контроль активности АСТ/АЛТ не рекомендован

**ВПН=Верхний Предел Нормы.**

# Проблемы статинотерапии

- *Отсутствие приверженности врачей.*
- Отсутствие информации об исследованиях.
- Боязнь побочных эффектов (миалгия, миопатия, рабдомиолиз, гепатотоксичность).
- Экономические соображения.
- Нет «осязаемого» эффекта.
- Отсутствие приверженности пациентов.

# FOURIER: переносимость статинов в контрольной группе

## Безопасность интенсивной терапии статинами 2017 (n=13756)

Table 3. Adverse Events and Laboratory Test Results.

Outcome	Evolocumab (N=13,769)	Placebo (N=13,756)
Adverse events — no. of patients (%)		
Any	10,664 (77.4)	10,644 (77.4)
Serious	3410 (24.8)	3404 (24.7)
Thought to be related to the study agent and leading to discontinuation of study regimen	226 (1.6)	201 (1.5)
Injection-site reaction*	296 (2.1)	219 (1.6)
<i>Allergic reactions</i>	<i>470 (3.4)</i>	<i>303 (2.2)</i>
<b>Мышечные осложнения</b>	<b>682 (5,0)</b>	<b>656 (4,8%)</b>
<b>Рабдомиолиз</b>	<b>8 (0,1)</b>	<b>11 (0,1%)</b>
<b>Катаракта</b>	<b>228 (1.7)</b>	<b>242 (1,8%)</b>
<b>Доказанные новые случаи СД2Т</b>	<b>677 (8,1)</b>	<b>644 (7,7%)</b>
<b>Нейрокогнитивные расстройства</b>	<b>217 (1,6)</b>	<b>202 (1,5%)</b>
<i>Лабораторные параметры</i>		
<b>Повышение АСТ/АЛТ &gt;3ВПН</b>	<b>240 (1,8)</b>	<b>242 (1,8%)</b>
<b>Повышение КФК &gt;5 ВПН</b>	<b>95 (0,7)</b>	<b>99 (0,7%)</b>



# Заключение

- В Российской Федерации, по-прежнему *только каждый 10-й пациент* достигает рекомендуемых целевых значений ХС ЛНП. В Донецкой Народной Республике, наверное, данные приблизительно такие же.
- Нет никаких сомнений, что давно назрели объективные предпосылки по повышению средних доз статинов в повседневной клинической практике в первичной и (особенно) во вторичной профилактике.