



# Научно-практическая конференция «Терапия хронической ишемической болезни сердца на современном этапе».

ГБОУ ВО Дон НМУ им. М.Горького  
Донецк, 29 января 2022 г.

**Новые цели статинотерапии у  
пациентов с ИБС. Пути достижения.  
Вопросы безопасности.**

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

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

10 регионов РФ  
n= 18 305



# Гиперхолестеринемия – самый распространенный фактор риска в укр. популяции (Горбась И.М., 2010)

29 %	АГ
59 %	ГХС
12 %	Гипер-ТГ-емия
12 %	Гипергликемия
20 %	Повышенная масса тела
27 %	Ожирение
28 %	Курение
46 %	Гиподинамия
3 %	СД



# Концепция холестерина «не высокой плотности»



# Препараты, снижающие риск смерти и СС осложнений при ИБС (хроническом коронарном синдроме -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 (ХКС)

## ❖ *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.

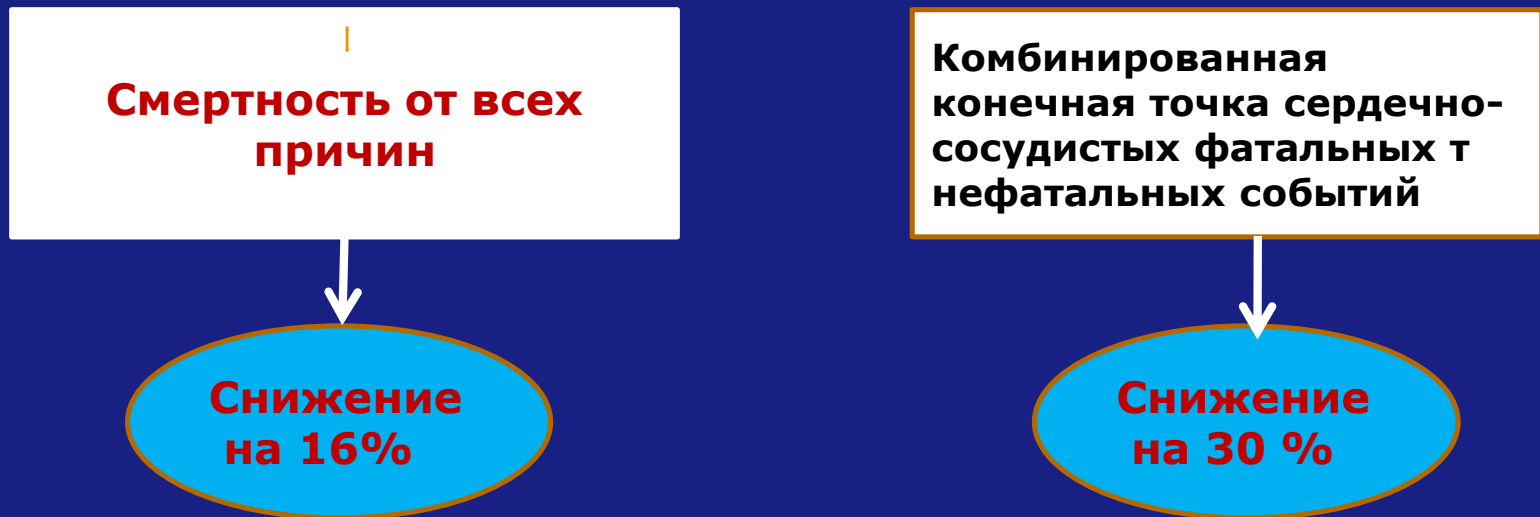
↑ СРБ

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

↓ ЭЗВД

# Эффективность статинов при первичной профилактике ССЗ

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



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

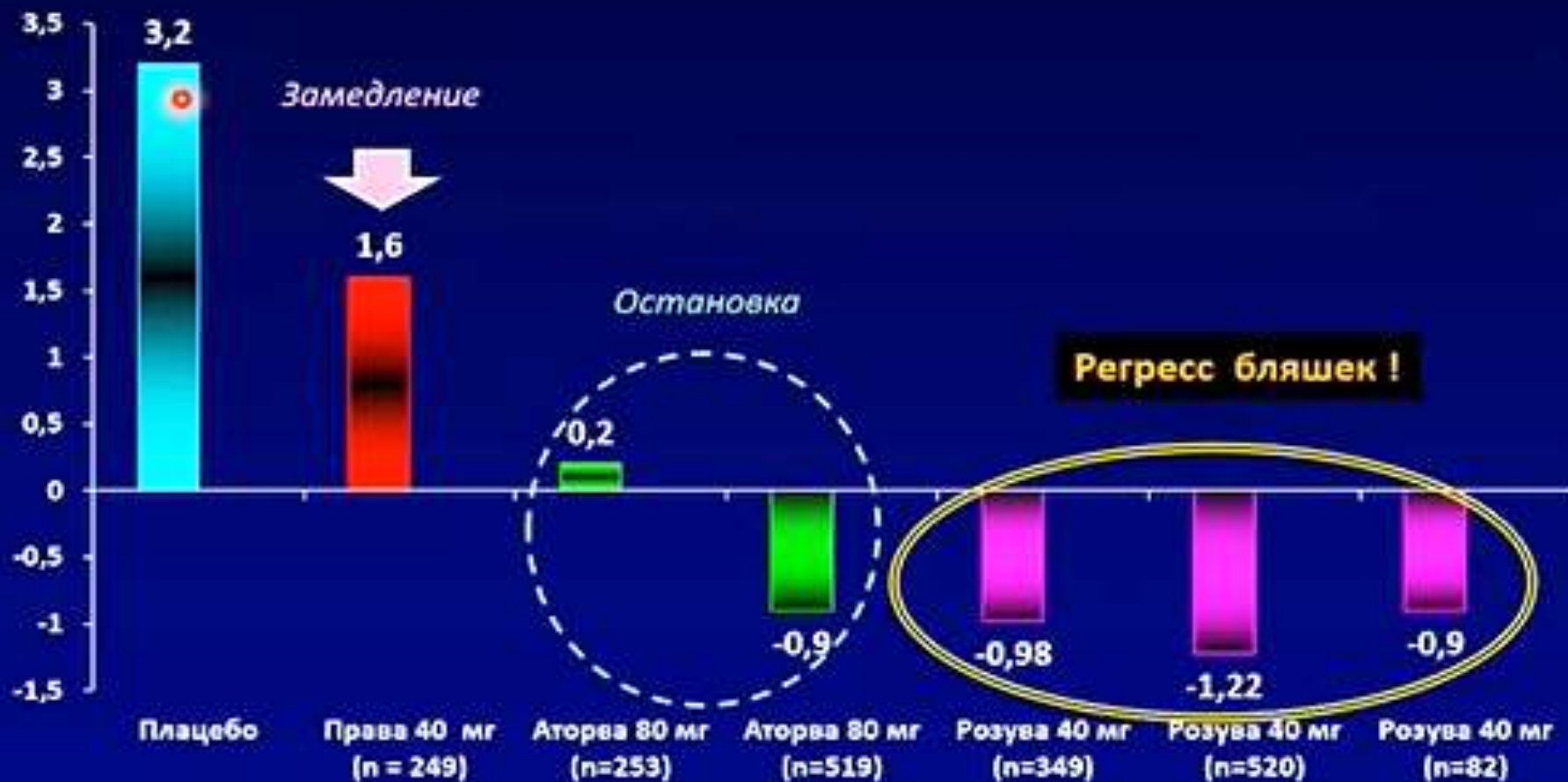
# Интрига действия статинов

- 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 ?**



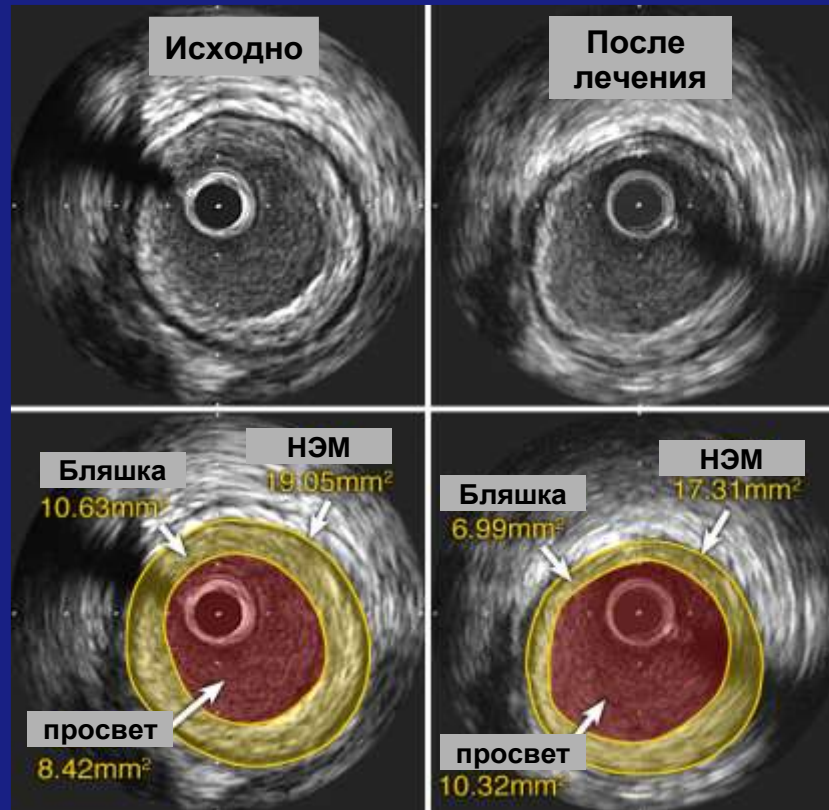
# Изменение в коронарной артерии объема атеромы (%) при лечении статинами (REGRESS, REVERSAL, ASTEROID, SATURN, IBIS-4)



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)



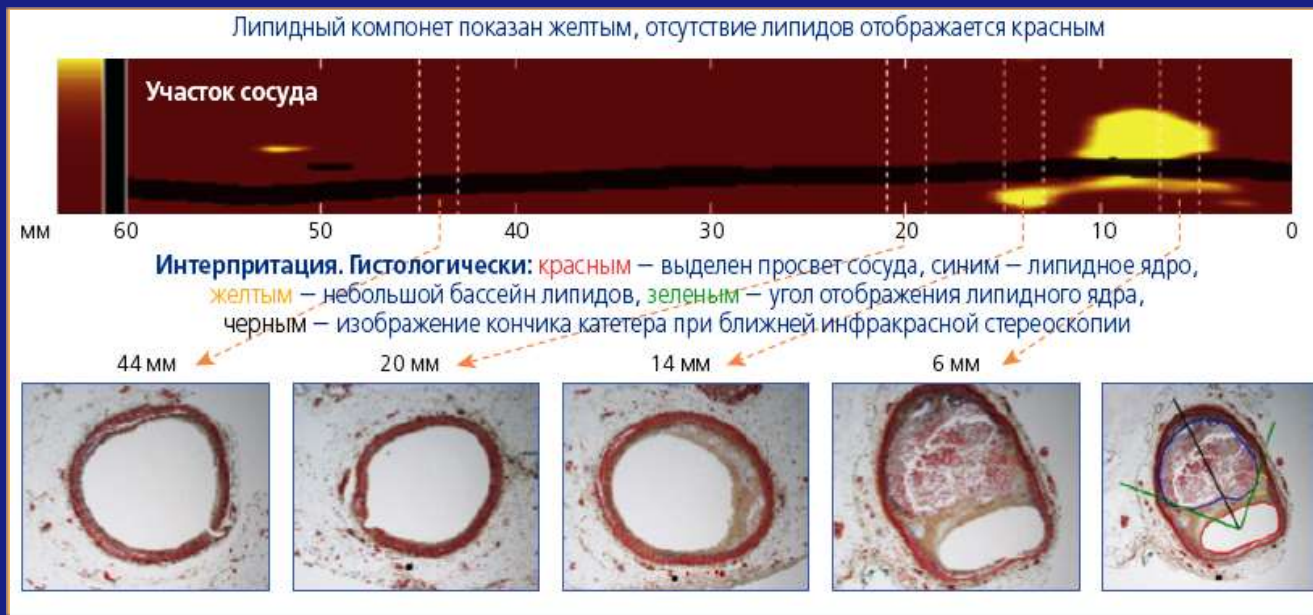
Изображение предоставлено Cleveland Clinic Intravascular Ultrasound Core Laboratory

**Розувастатин вызывает регресс атер. бляшки и достоверно ув. просвет КА с одновременным значительным снижением уровня ХС ЛПНП (-53%) и повышением ХС ЛПВП (+15%)**

*Nissen S. et al. JAMA 2006;295(13):1556-1565.*

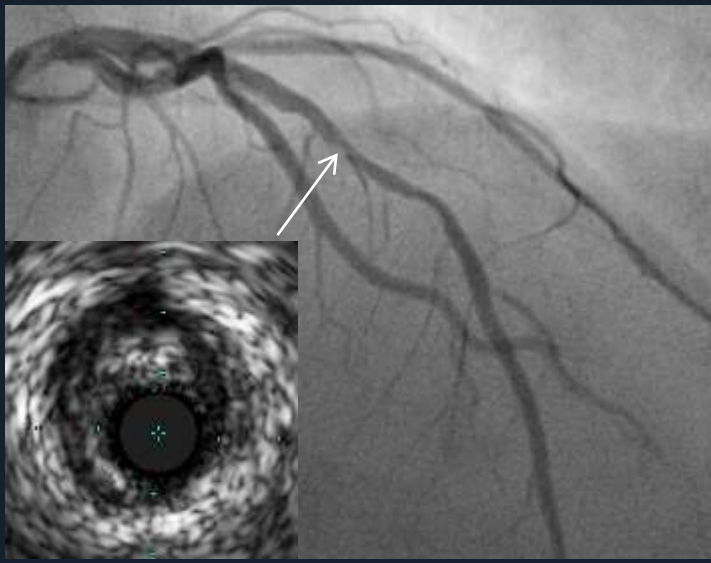
# Исследование LUNAR

## Выводы



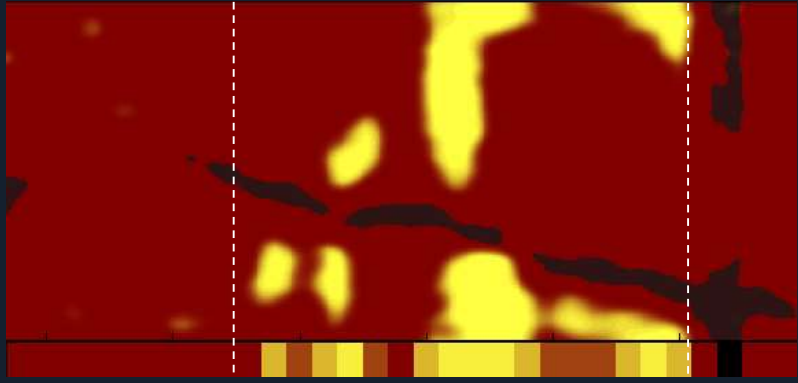
- Агрессивная статинотерапия достоверно снижает липидную составляющую коронарной бляшки за короткий срок **по результатам ближней инфракрасной стереоскопии** ( за 6-8 недель).
- Агрессивная статинотерапия модулирует липидный состав атеросклеротической бляшки.

До  
начала  
лечения

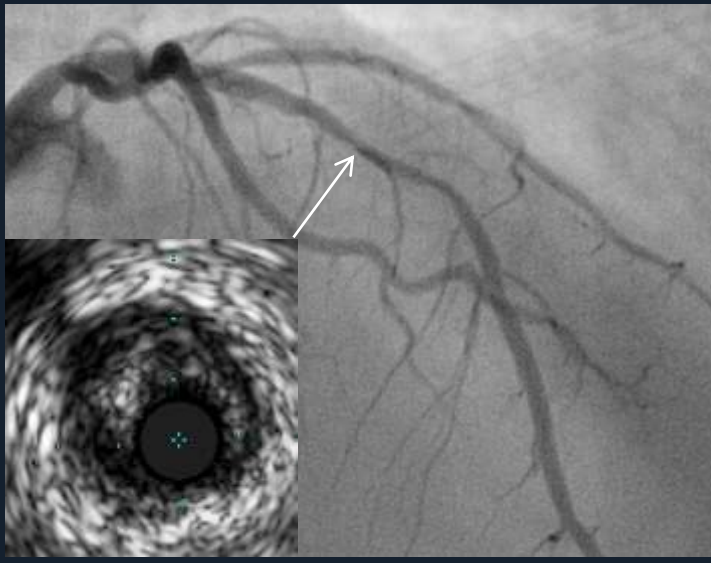


Область  
бляшки  
5.6mm<sup>2</sup>

←→  
Индекс липидного  
ядра 259

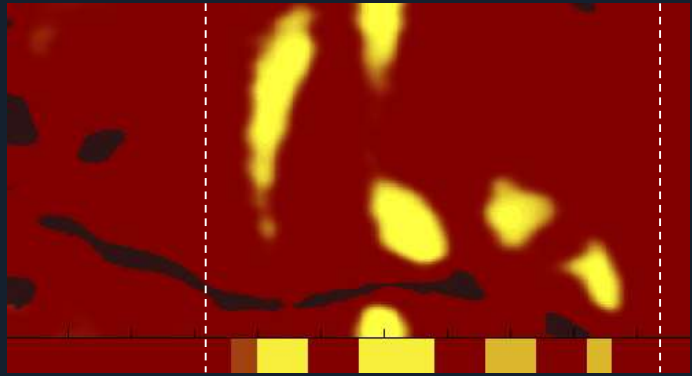


Результат



Область  
бляшки  
5.5mm<sup>2</sup>

Lesion LCBI: 177  
←→  
Max10mm LCBI:  
789  
←→  
Max4mm LCBI: 474  
←→

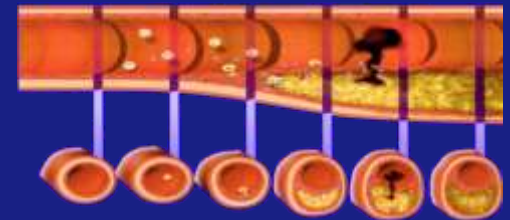


# Общая стратегия медикаментозного лечения дислипидемий

- Оценить общий кардиоваскулярный риск (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.

# Почему необходимо оценивать суммарный сердечно-сосудистый риск?

- Множественные факторы риска обуславливают развитие атеросклероза.
- Эти факторы взаимодействуют, иногда мультипликативно.
- *Основной целью должно быть снижение суммарного риска.*
- Если не удастся достичь целевого уровня одного фактора, то суммарный риск можно снизить, воздействуя на другие



# Пациенты с высоким и оч. высоким сердечно-сосудистым риском

## Очень высокий риск

- Пациенты с документированным атеросклерозом любого участка сосудистого русла (КАГ, УЗДГ, стресс ЭхоКГ), перенесенный ИМ, инсульт или ТИА, реваскуляризация.
- Сахарный диабет 2 типа, СД 1 типа с МАУ.
- Пац. с ХБП и СКФ  $\leq 60$  мл/мин
- **10 летний риск по SCORE  $\geq 10\%$ .**

## Высокий риск

- Значимое повышение 1 риска (тяжелая гипертензия или семейная гиперхолестеринемия)
- 10 летний риск по **SCORE  $\geq 5\%$  и  $< 10\%$ .**

# Целевые уровни ЛПНП (mmol/L/mg/dL) (ESC/ESA 2019)

- Пациенты оч. высокого риска или SCORE > 10% - ЛПНП < 1.4 ммоль\л ( $\leq 55\text{mg/dl}$ ) или ум-ть. на 50% - Класс IA
- Пациенты высокого риска или SCORE > 5 и < 10% - ЛПНП < 1.8 ммоль\л ( $\leq 70\text{mg/dl}$ ) - Класс IIa A
- Пациенты с умеренным риском или SCORE > 1 и < 5 % - ЛПНП < 2.6 ммоль\л ( $< 100\text{mg/dl}$ ) - Класс IIa C
- Пациенты низкого риска или SCORE < 1 % - ЛПНП < 2.6 ммоль\л ( $< 116\text{mg/dl}$ )

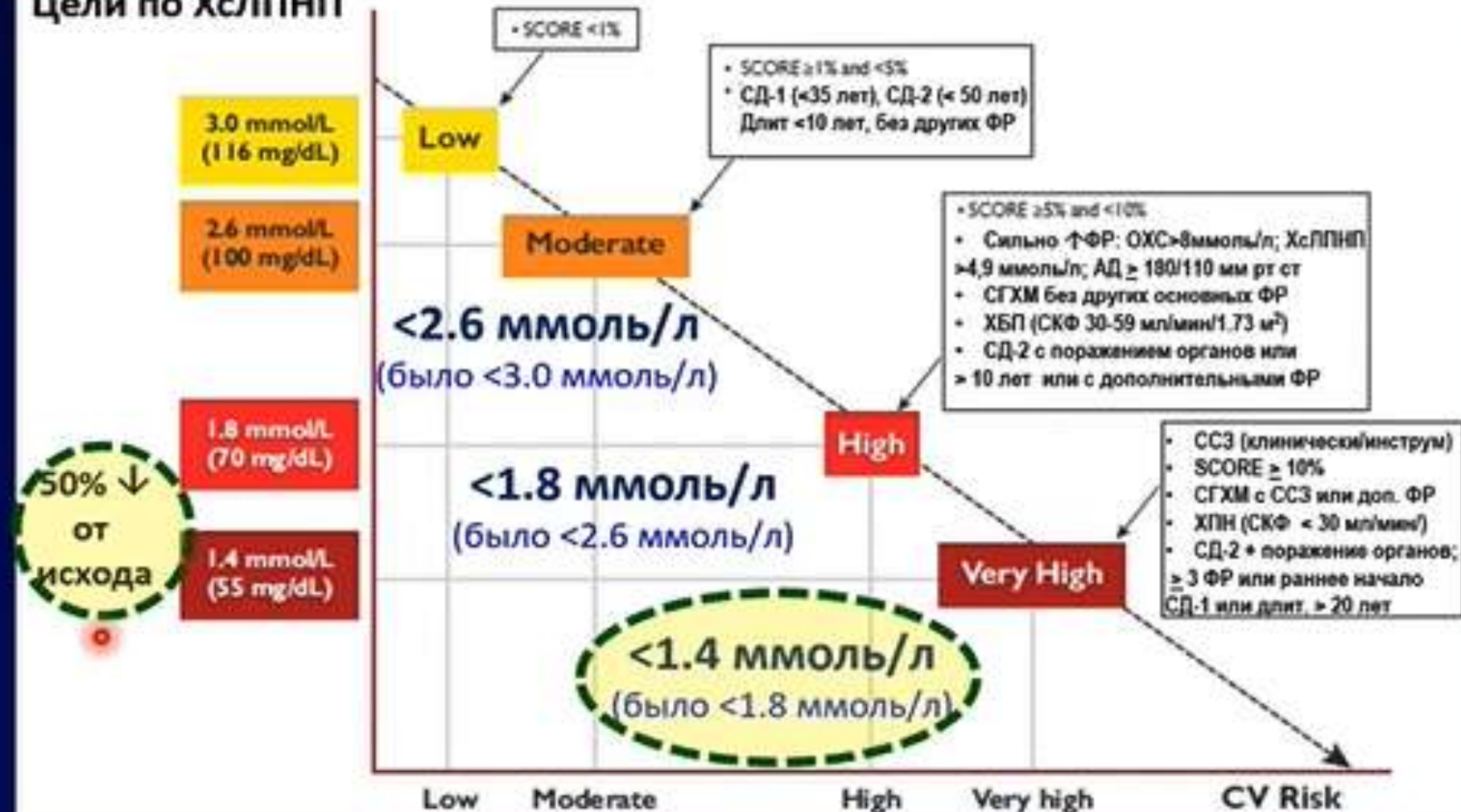




# «Новые» цели по Хс ЛПНП в рекомендациях ESC -2019

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

## Цели по ХсЛПНП



# Нужны ли статины больным стабильной ИБС при нормальных уровнях ЛПНП?



Не существует нижнего порога уровня ХС, при котором у больных стабильной ИБС не было бы положительного прогностического эффекта статинов...

GREACE, TNT



Статины эффективны у больных ИМ (или ОКС) с повышенным, нормальным и даже пониженным уровнем ОХС крови..... особенно при повышенном уровне С-РБ

OPTIMAAL (2001), PROVE IT (2004)

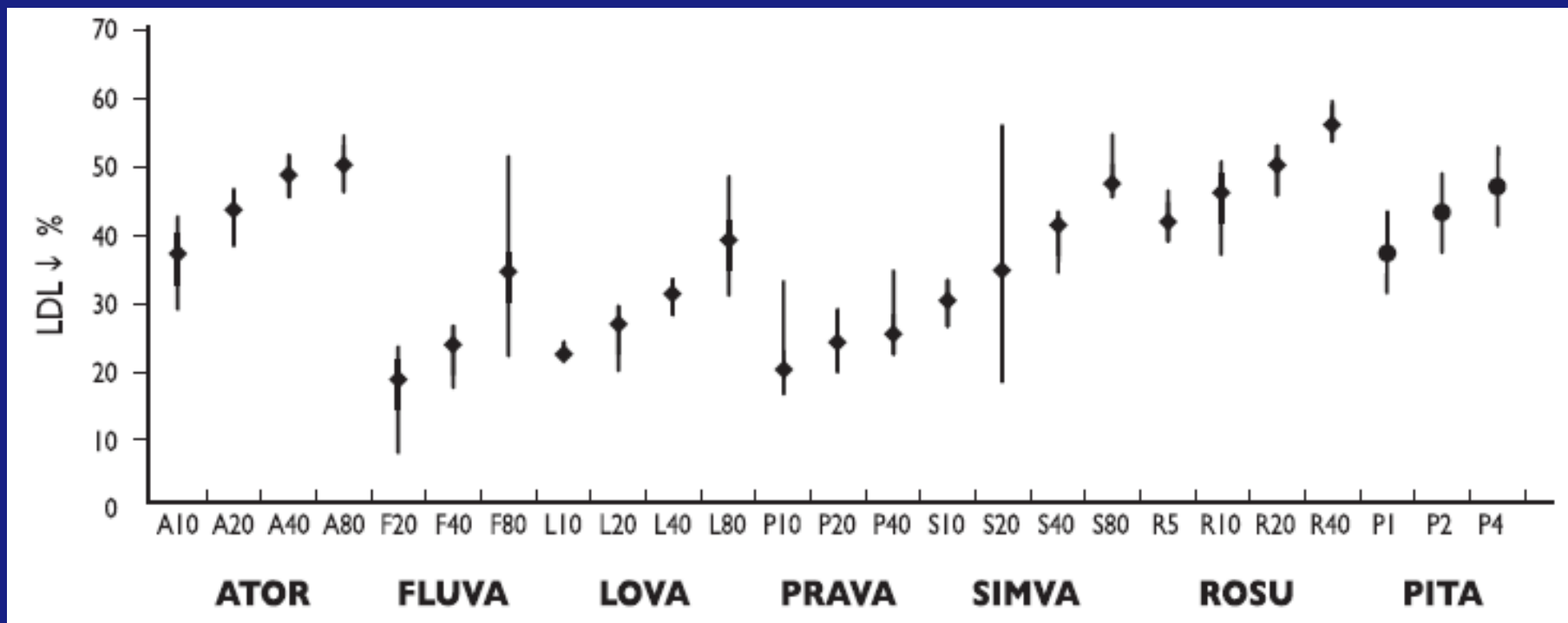
# Комплексное лечение дислипидемий в XXI веке



## Какие требования мы должны предъявлять «идеальной статину»?

- Больше ↓ ХЛПНП в стартовой дозе;
- Ув. эффекта с ↑ дозы; это создает «резерв».
- Достижение ЦУ липидов у всех б-х с атеросклерозом.
- Способность к одновременному ↓ ХЛПНП и ↑ «антиатерогенных» ЛПВП.
- Улучшенный метаболизм и сохранение высокой безопасности
- Отсутствие лекарственного взаимодействия.

# % 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

# Выбор статина: Розувастатин

- Самый эффективный
- Быстро достигает ЦУ ХС ЛПНП
- Вызывает регресс а/с бляшки
- Выбор у пац-в оч.выс. и выс. КВР
- Безопасен у тяжелых б-х с ХСН
- Нет лекарственного взаимодействия
- Можно меньшими дозами достичь цели
- Розувастатин - единственный статин, для которого доказана эффективность и зарегистрировано показание к применению у больных **для лечения атеросклероза.**

# Проблемы статиноотерапии

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

# Причины неприверженности пациентов к лечению статинами

## сознательные (или умышленные)

- ↑ лаб.показателей безопасности терапии является независимым важным прогност. фактором риска полного прекращения пациентом терапии статинами и нерегулярности приема препаратов пациентами.
- Лаб. критерии эффективности терапии статинами достоверно связаны с самочувствием пациента.
- Фармако-эконом. Фактор.

## неосознанные (неумышленные)

- Забывчивость
- Невнимательность
- Непонимание назначений врача
- Сложность режима приема
- Большое кол-во одновременно назначаемых лекарств.



# 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.**

# Статины и функция печени (2006-2016)

Исследования / мета-анализы	Результаты	Выводы
2006: Ретроспективный анализ 49 Исследований (n=14236) Аторва 10, 80 мг или плацебо	Повышение АЛТ $\geq 3$ ВПН x 2 раза А 10 – 0,1% А 80 -0,6% П – 0,2%	Клинически значимое повышение трансаминаз печени на статинотерапии - редко. Высокие дозы- выше риск.  Статин-ассоциированное повреждение печени бывает очень очень редко.
2009 Swedish Adverse Drug Reaction Advisory Committee (1998-2010)	Критерий: $\blacktriangle$ трансаминаз > 5 ВПН: Статин-ассоциированное повреждение печени: 1.2 на 100.000 пациентов	
2011 FDA Adverse Drug Event Reporting System database	Статин-ассоциированное повреждение печени: $\leq 2$ на миллион пациенто-лет. Только 75 случаев серьезного повреждения печени (маловероятно, что статины)	
2013 Мета-анализ 135 RCT (n=246.955)	Лечение статинами: ~50% выше риск Повышения трансаминаз vs контроль Но все равно не часто...Высокие дозы: $\blacktriangle$ риск	
2016 UK General Practice Database (1997-2006)	Первое назначение симва – или аторва без болезней печени. Умеренная/выраженная Гепатотоксичность : билирубин > 60 мкмоль/л, АСТ/АЛТ >200 Е/л, ЩФ > 1200 Е/л: Статин-ассоциированное повреждение печени редко: аторва- 0,09%, симва-0,06%.	

# Активность АЛТ/АСТ и терапия статинами

- Умеренное ↑ ферментов- 0.5%-2,0% на любом статине, обычно в первые 3 месяца и клинически не значимо
- Мета-анализ 135 RCT (n=246000) ≈50% выше риск ↑ АСТ\АЛТ vs контроль
- Доза-зависимый эффект ▲ активности ферментов для аторва-, лова- и симва-, обычно ферменты возвращаются в норму.
- Анализ 49 исследований (n=14000): ↑ АСТ/АЛТ > 3 ВПН:

-Аторвастатин 10 мг/сут	-0.1%
-Аторвастатин 80 мг/сут	- 0.6%
-Плацебо	- 0.2%
- У пациентов со стеатозом или НАЖБП: терапия статинами не ухудшает течение заболевания.
- Мета-анализ (n=120.000) у больных с заболеваниями печени:  
▼ риска декомпенсации печени, портальной гипертензии и общей смертности

# Лекарственное повреждение печени и статины

- Лекарственное поражение печени на терапии статинами – (**Drug Induced Liver Injury, DILI**) -**очень редко (1%)**.
- United Kingdom General Practice Research Data Base (1997-2006): умеренная или выраженная гепатотоксичность (билирубин >60 мкмоль/л, АЛТ > 200 Е/л, ЩФ > 1200 Е/л) -аторва **0,09%** (71/76411) и симва **0,06%** (101/164407).  
Высокие дозы- выше риск (**0,44%**-аторва 40-80 мг и **0,09%** - симва)
- Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee (1998-2010): **DILI** (АЛТ >5 ВПН, ЩФ > 2 ВПН) -**1,2 на 100.000 пациентов**
- Несмотря на бум в назначении статинов в конце 90х: FDA Adverse Event Reporting System(USA) – **DILI** не увеличилось.
- До сих пор (2018):**ни одного случая DILI**, определенно связанного со статинами
- NLA Update Statin Liver Safety Update (2014): гепатотоксичность статинов – **очень редко**.

# Статины и когнитивная функция(2014-2017)

Исследования / мета-анализы	Результаты	Вывод
Мета-анализ 25 исследований (n=46836), в 23х-использовали когнитивный тест	Когнитивные тесты: нет побочных эффектов статинов в норме (p=0,42) и у лиц с болезнью Альцгеймера (p=0.38)	Терапия статинами не связана с когнитивным нарушениями
<b>IMPROVE-IT</b> (n=15281), <b>FOURIER</b> (n=25982)	IMPROVE-IT: частота нейрокогнитивных АЕ не возрастала при ЛНП < 0,78 ммоль/л; FOURIER: Частота нейрокогнитивных АЕ не возрастала при ЛНП < 0,5ммоль/л	Очень низкий ХС-ЛНП: нет эффекта на когнитивную функцию
<b>EBINGHAUS</b> (n=1204) Проспективное когортное исследование FOURIER (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)	19 мес наблюдения: Нет разницы эвалокумаб и плацебо (статины) spatial working memory strategy index of executive function	Низкий уровень ЛНП: нет влияния на когнитивные функции (19 мес)


**АЕ=Adverse Reactions, побочные реакции**

Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA et al Braunwald E. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol a respecified analysis of the IMPROVE-IT trial. JAMA Cardiol 2017;2:547-555; Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Gen Intern Med 2015;30:348-358; Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDLcholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; 390:1962-1971. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N Engl J Med 2017;377:633-643.

# 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>

# Как мы можем повлиять на приверженность

## Подбор индивидуального режима терапии

- A. Обсудить с пациентом смысл и цели назначаемой терапии.**
- B. Определить вместе с пациентом реальные краткосрочные цели лечения.**
- C. Обсудить с пациентом возможные побочные эффекты препаратов.**
- D. Обучить пациента элементарным приемам самоконтроля за своим состоянием.**
- E. Минимизировать стоимость терапии.**

# Выводы

- Основная доказательная база применения **статинов** (ингибиторов ГМГ–КоА–редуктазы) накоплена в ходе кардиологических исследований.
- Главным критерием назначения статинов остается **профилактика сердечно–сосудистых заболеваний и осложнений**.



# 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.