

**Республиканская научно-практическая  
интернет-конференция  
«Факторы риска и стратегии улучшения сердечно-  
сосудистого прогноза»**

**Донецк, 27 мая 2022 года**

**Как преодолеть низкую приверженность к  
лечению у пациентов высокого  
кардиоваскулярного риска?**

**Статины в профилактике сердечно-  
сосудистых событий**

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



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

## Оч. 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  $<10\%$ .**

# Факторы риска являются частью одного и того же процесса развития атеросклероза



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

10 регионов РФ  
n= 18 305



# Концепция холестерина «не высокой плотности»



# 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

# Польза и риск от применения статинов

- Если пролечить статинами 1 млн пац-в с высоким риском ССО и повышенным холестерином, то:
  - ◆ за 1 год можно предотвратить 10 000 инфарктов миокарда и инсультов
  - ◆ при этом можно ожидать появления 1-2 серьезных побочных эффектов.

# Начало лечения

Чем выше общий СС риск, тем активнее лечение, но:

при АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст.

при ХС:  $\geq 5$  ммоль/л (?)

## Общие принципы:

Чем ниже, тем лучше → до целевых значений

Чем быстрее, тем лучше

Чем безопаснее, тем лучше

# Эффективность статинов при первичной профилактике ССЗ

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

Смертность от всех причин

Снижение на 16%

Комбинированная конечная точка сердечно-сосудистых фатальных и нефатальных событий

Снижение на 30 %

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

# Назначение сердечно-сосудистых препаратов и возраст

Увеличение назначений антигипертензивных препаратов у пожилых пациентов сопровождается странной тенденцией к **снижению частоты назначения статинов**

Возрастная группа	Статины (ОР)	Антигипертензивные препараты (ОР)
40-44	1 (референсное значение)	1 (референсное значение)
45-49	1.8	1.8
50-54	3.6	3.2
55-59	5.2	4.7
60-64	7.8	7.7
65-69	10.9	10.1
70-74	13.6	16.2
75-79	12.9	19.0
80-84	10.3	25.8
≥ 85	5.7	22.5

# РКИ по первичной профилактике ИБС статинами у пожилых пациентов

TRIAL	Статин	Годы	N	Возраст	Конечные точки	↓ ОР
ALLHAT-LLT	Правастатин 40 мг	4,8	10355	66	Фатальная ИБС и нефатальный ИМ	10,6%
ASCOT-LLA	Аторвастатин 10 мг	3,3	10305	63	Фатальная ИБС и нефатальный ИМ	36%
AFCAPS / TexCAPS	Ловастатин 20-40 мг	5,3	6605	58	Фатальный и нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, ВСС	37%
CARDS	Аторвастатин 10 мг	3,9	2838	62	ОКС	35%
HPS	Симвастатин 40 мг	5,0	20536	NR	Фатальная ИБС и нефатальный ИМ	26%
PROSPER	Правастатин 40 мг	3,2	5804	75	Фатальная ИБС и нефатальный ИМ	17,3%

# Ожидаемая польза от применения статинов при вторичной профилактике

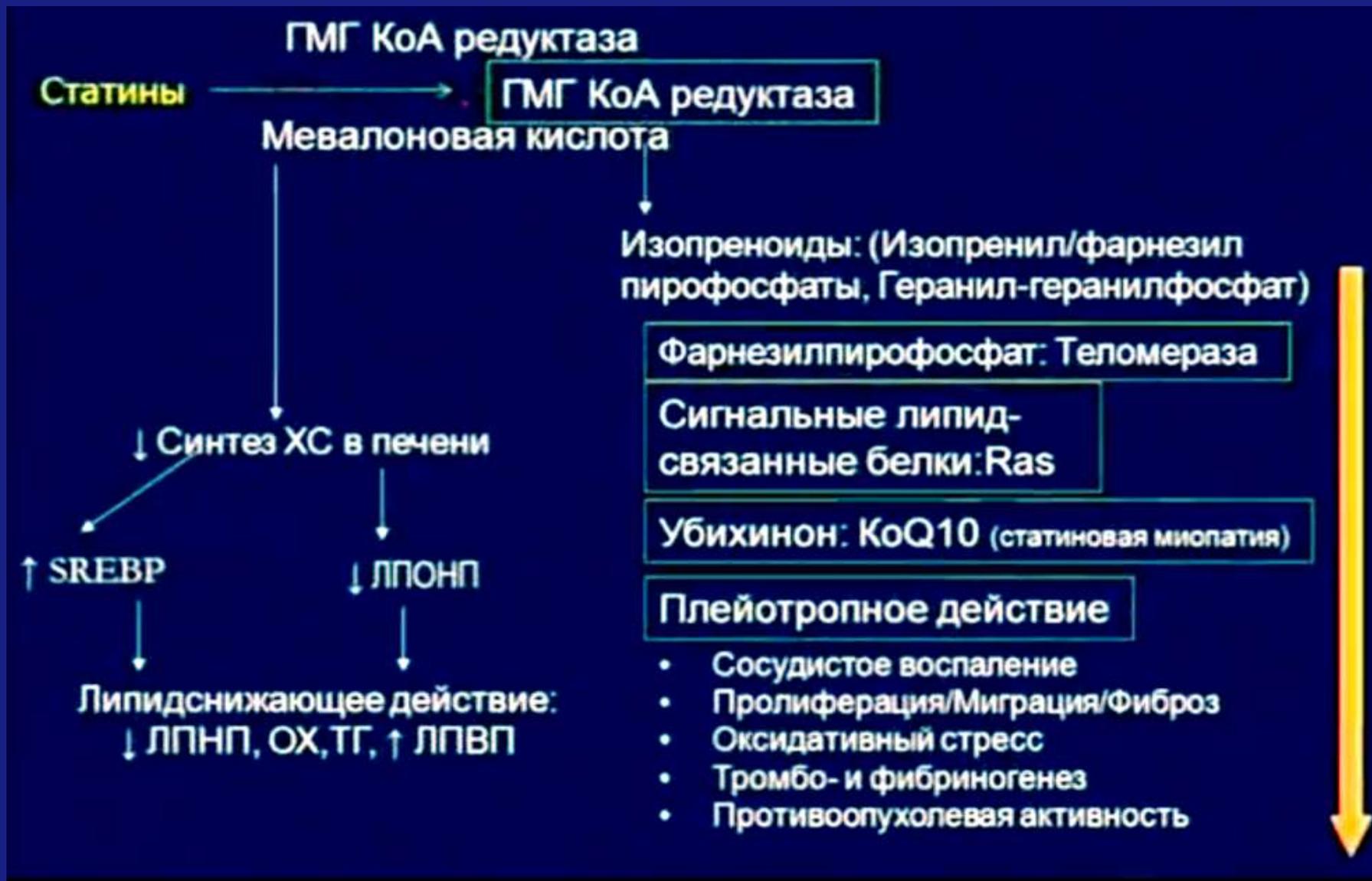
Годы	Ожидаемая продолжительность жизни	Абсолют. смертность без статинов	Абсолют. снижение смертности на статинах	Абсолют . прирост к ОПЖ на статинах	Относит. прирост к ОПЖ на статинах
85	2,8	18,8	8,9	2,1 года	75%
70	8,3	5,0	2,2	4,1 года	49%
55	18,8	1,3	0,4	4,3 года	23%

# 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



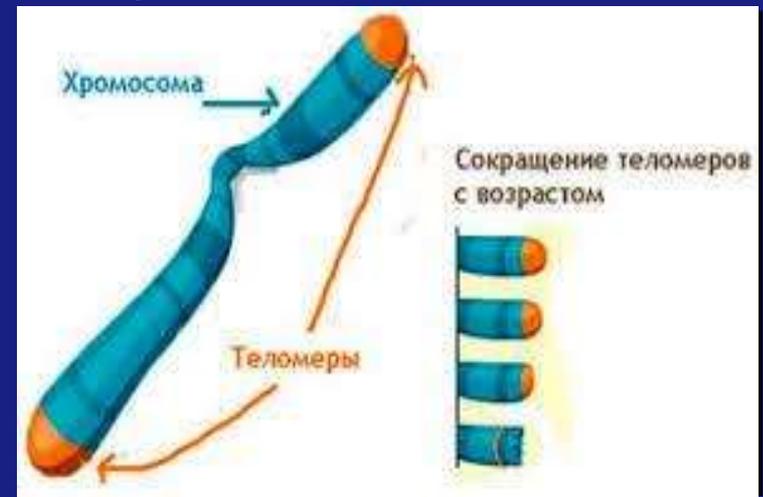
# Часы жизни -теломеры



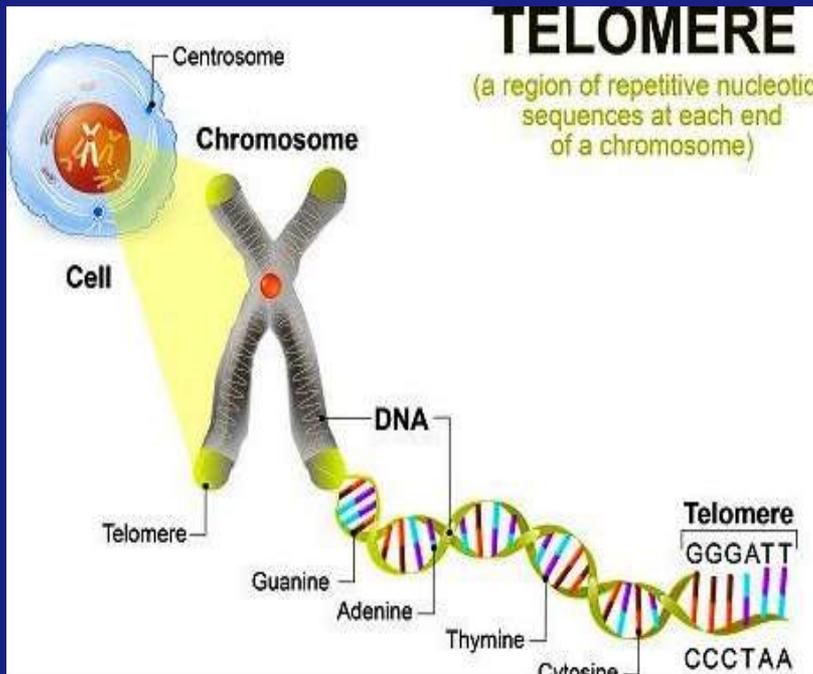
**Теломеры** – повторения ДНК (TTAAGG) на концах хромосом. Благодаря их укорочению с каждым клеточным делением, они рассматриваются как **«митотические часы»** пролиферирующих клеток.

**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

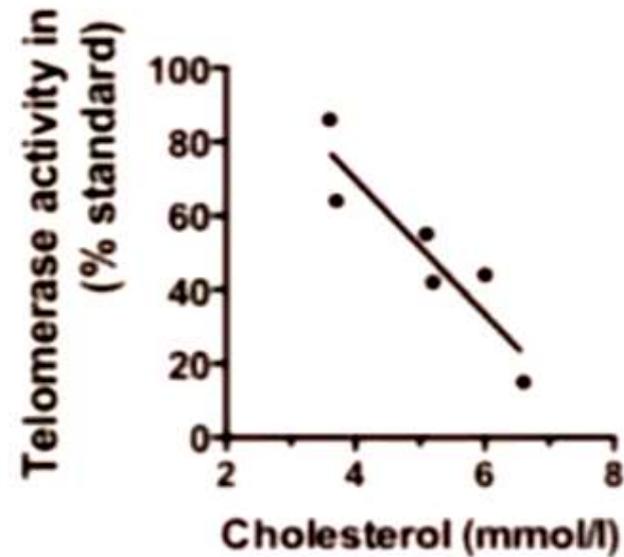
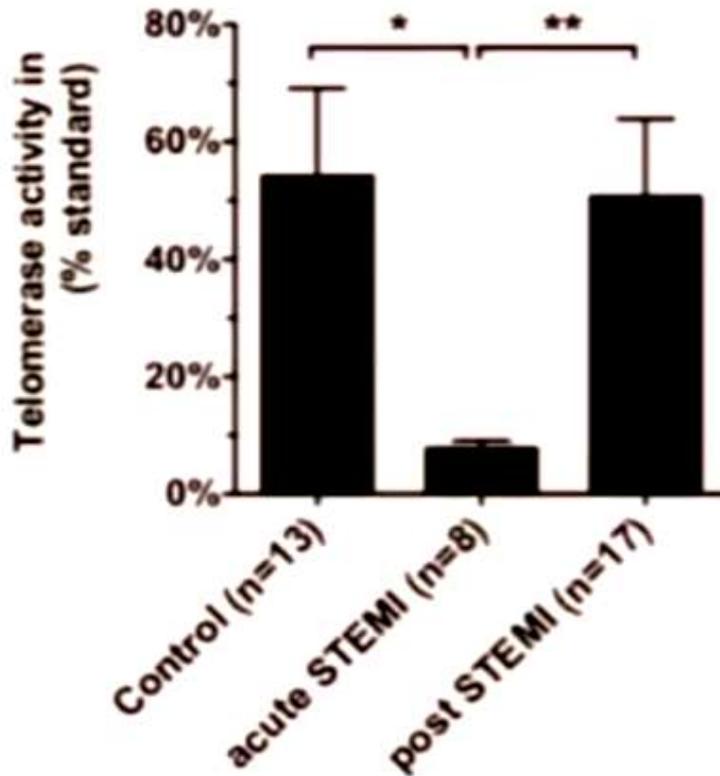
Кэрол Грейдер

Впервые данную теорию ещё в 1971 году предложил  
Алексей Оловников

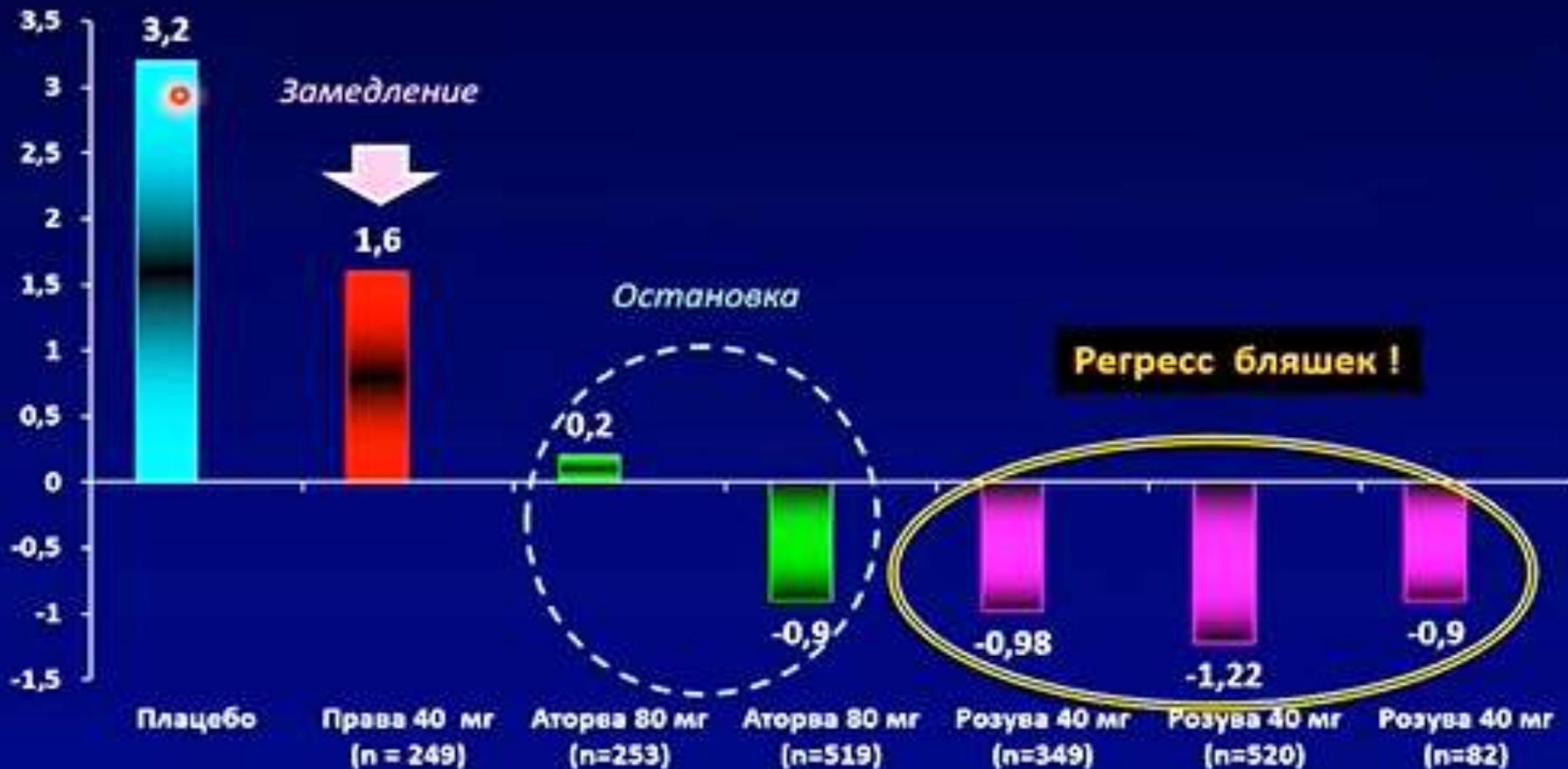


# Атеросклероз: болезнь старения

## Холестерин и системное воспаление ингибируют теломеразу



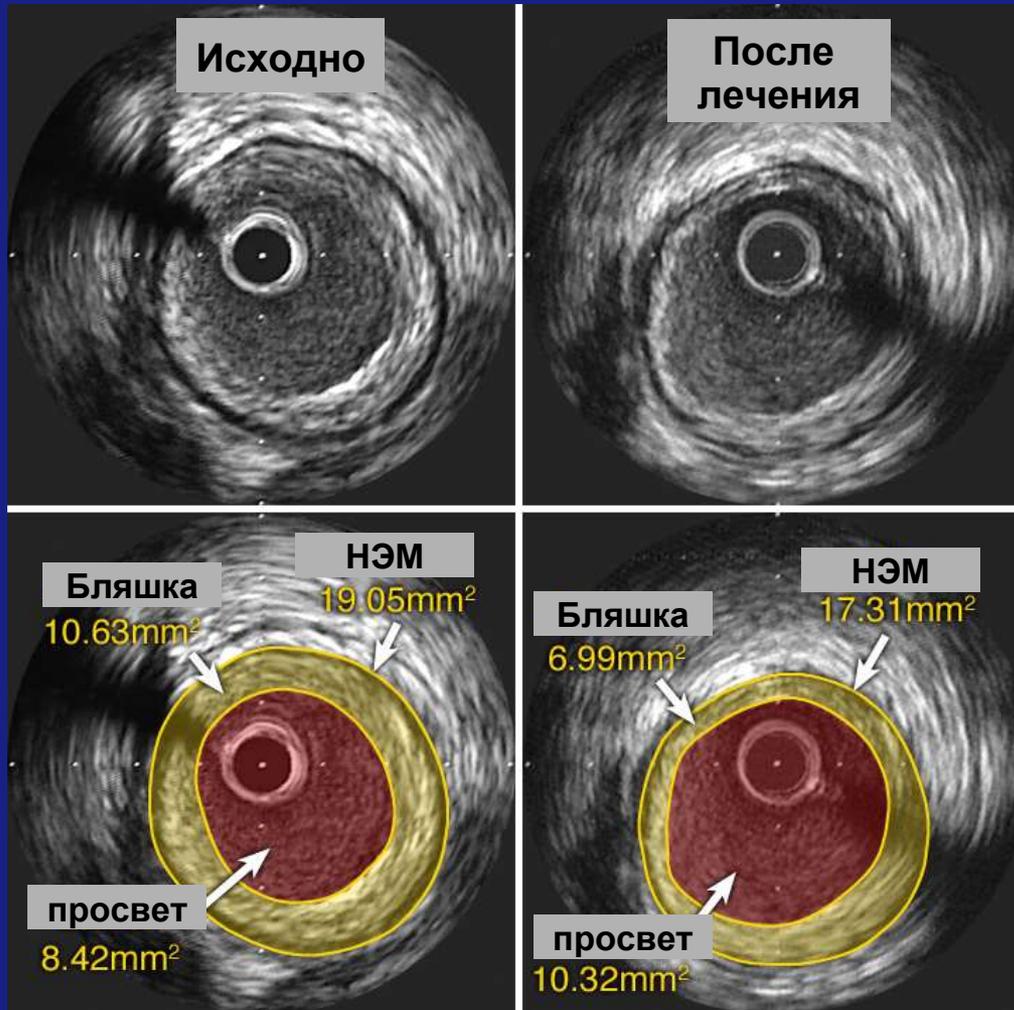
# Изменение в коронарной артерии объема атеромы (%) при лечении статинами (REGRESS, REVERSAL, ASTEROID, SATURN, IBIS-4)



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)



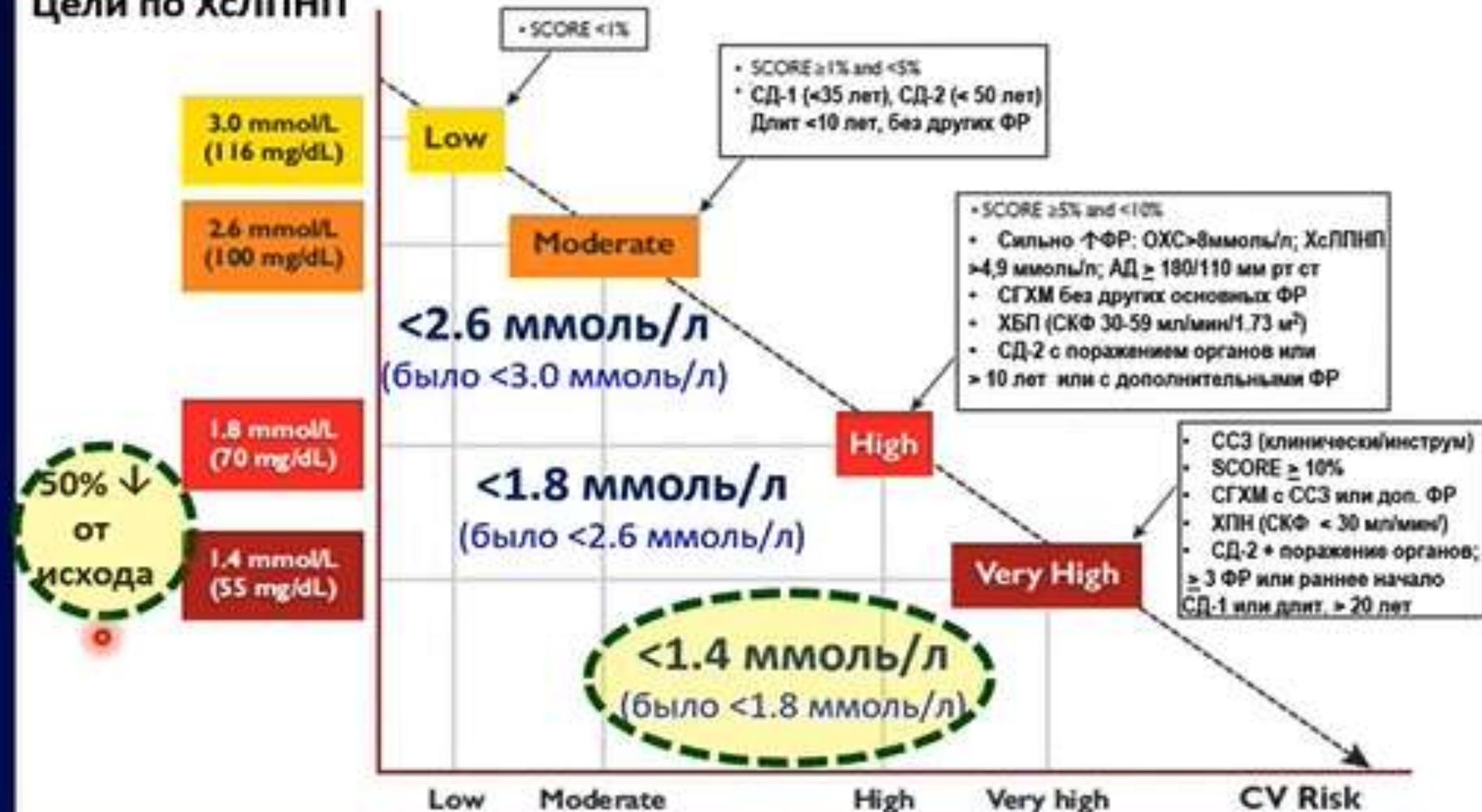
Изображение предоставлено Cleveland Clinic Intravascular Ultrasound Core Laboratory



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

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

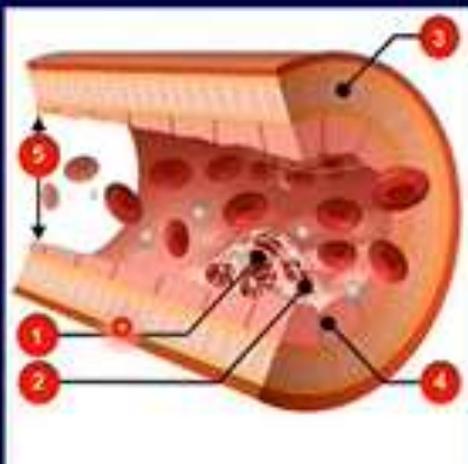
## Цели по ХсЛПНП



# 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

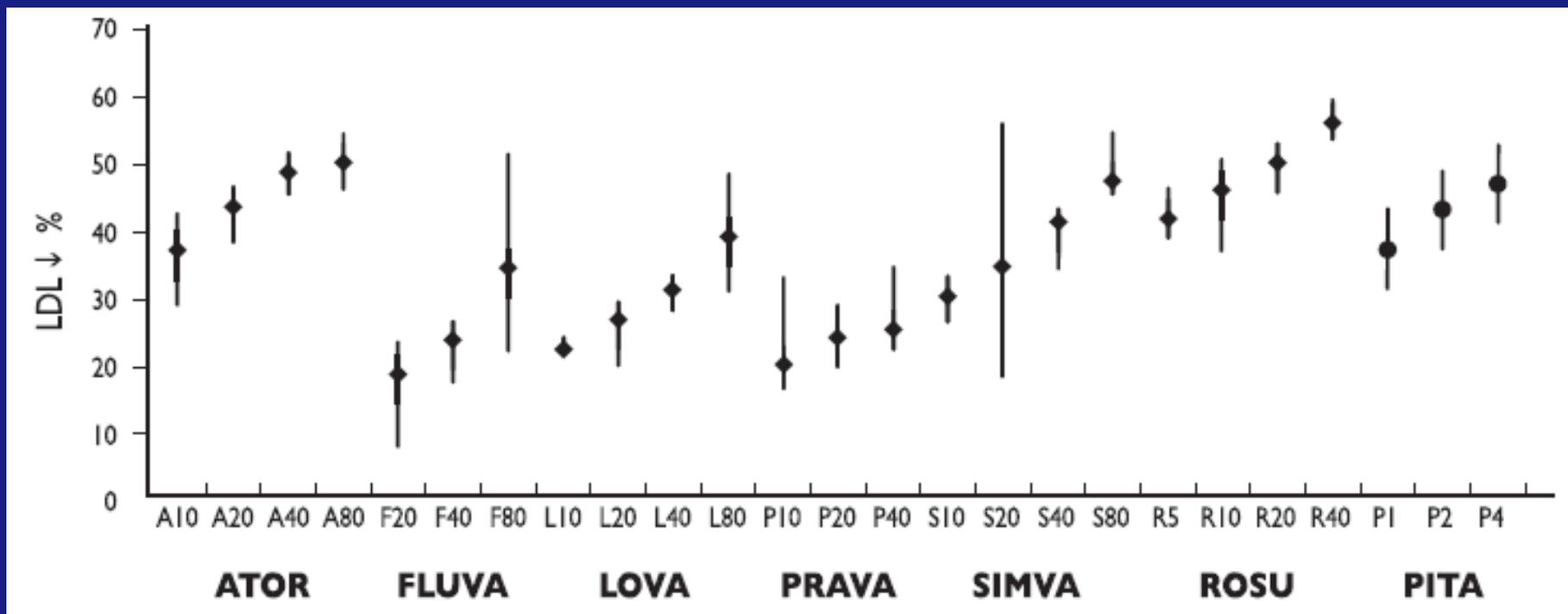
# Комплексное лечение дислипидемий в XXI веке



# 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

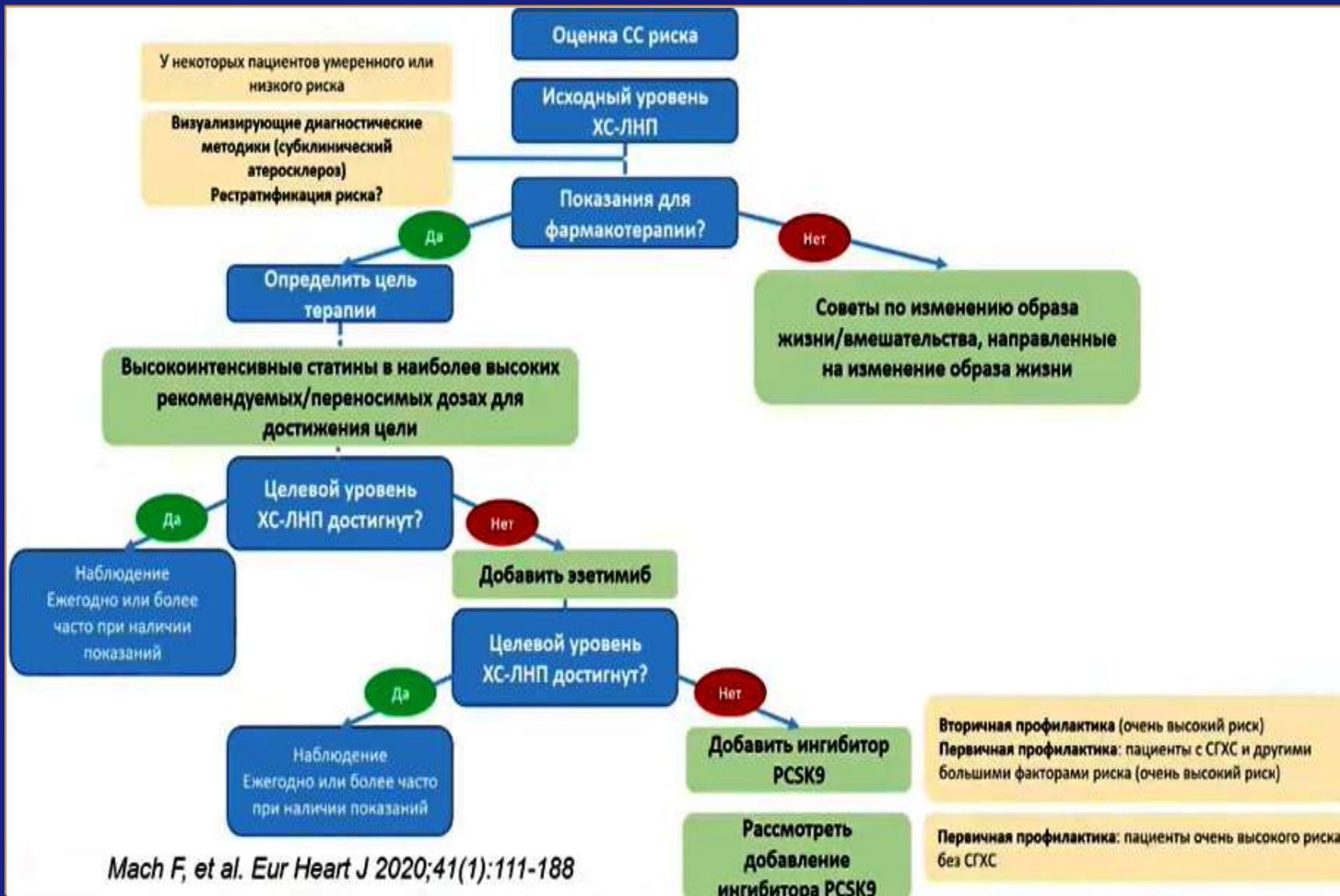


Систематический обзор и результаты мета-анализа терапевтической эквивалентности статинов

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

# Алгоритм фармакологической коррекции ХС-ЛПНП



# 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.**

# Алгоритм действий при повышении трансаминаз



# Проблемы статиноотерапии

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

# Независимо от необходимости назначения медикаментозной терапии

- Объяснить связь между образом жизни и заболеваниями
- Вовлечь пациента в выявление и оценку своих факторов риска
- Определить основные проблемы в понимании
- Создать индивидуальный план по изменению образа жизни

## **Важно:**

- ✓ **Коррекция всех факторов риска**
- ✓ **Назначение «спасающих жизнь» препаратов**
- ✓ **Агрессивная тактика**
- ✓ **«Мягкая» бессимптомная гипертензия и «легкая» дислипидемия — не повод для того, чтобы не снижать риск!**

# Пути повышения приверженности к лечению

- Упрощение схемы лечения
- Снижение кол-ва принимаемых препаратов
- Использование фиксированных комбинаций

# Заключение 1

- 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.

## **Заключение 2**

***Пациенты без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основная опасность:***

- 1. Не знают о своих факторах риска, не имеют специфических жалоб**
- 2. Не попадают в поле зрения врача**
- 3. Считают себя здоровыми**