

Действуем как можно раньше и назначаем на как можно дольше! Индивидуальный подход к статинотерапии

М. В. Чиркова

Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия, mar@osp.ru

Резюме

Введение. 26–28 сентября в Санкт-Петербурге состоялся Российский национальный конгресс кардиологов – 2024. К мероприятию был приурочен сателлитный симпозиум при поддержке компании «RECORDATI», посвященный практическим аспектам персонализированной терапии. В центре внимания были современные подходы к профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, возможности учета индивидуальных факторов риска у коморбидных пациентов и наиболее безопасные варианты медикаментозной терапии.

Заключение. Современные профилактические и лечебные меры, повышение уровня знаний пациентов и врачей о терапии статинами позволяют эффективно и безопасно использовать их как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений во всех группах пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, персонализированная терапия, статины

Для цитирования: Чиркова М. В. Действуем как можно раньше и назначаем на как можно дольше! Индивидуальный подход к статинотерапии. *Лечащий Врач.* 2024; 11 (27): 114–117. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.017>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

We act as early as possible and prescribe for as long as possible! Individualised approach to statin therapy

Marina V. Chirkova

The Lechaschy Vrach journal, Moscow, Russia, mar@osp.ru

Abstract

Background. On 26–28 September, the Russian National Congress of Cardiologists 2024 was held in St. Petersburg. The event was accompanied by a satellite symposium supported by RECORDATI dedicated to practical aspects of personalised therapy. The focus was on modern approaches to the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, the possibility of taking into account individual risk factors in comorbid patients and the safest options of drug therapy.

Conclusion. Modern prophylactic and therapeutic measures, improvement of patients' and doctor' knowledge about statins therapy allow using them effectively and safely both in primary and secondary prevention of cardiovascular complications in all groups of patients.

Keywords: atherosclerosis, dyslipidaemia, cardiovascular diseases, prevention, personalised therapy, statins

For citation: Chirkova M. V. We act as early as possible and prescribe for as long as possible! Individualised approach to statin therapy. *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 114–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.017>

Conflict of interests. Not declared.

Открыл симпозиум доклад «Взгляд на статины с точки зрения биохимии. Расставим все точки над i» Марины Геннадьевны Бубновой, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва).

Предваряя выступление, докладчик напомнила аудитории, что история применения статинов насчитывает уже около 50 лет и включает эволюцию препаратов от мевастатина к ловастатину, далее к симvastатину, правастатину, флуvastатину, затем к аторvastатину, розувастатину и, наконец, к питавастатину. Тем не менее даже в настоящее время статины используются недостаточно. Статины снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности

(ХС ЛПНП) более чем на 85%, улучшают прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и продлевают жизнь пациентов. Но несоблюдение режима приема статинов — это новый независимый фактор риска ССЗ. Путь к изменению ситуации лежит в повышении уровня знаний пациентов и врачей о важности терапии статинами, о способах преодоления непереносимости статинов и о том, как уменьшить количество нежелательных явлений (НЯ), включая лекарственные взаимодействия.

Питавастатин отличается от прочих статинов наличием в химической структуре циклопропильной группы, позволяющей ингибировать синтез ХС при назначении меньших доз препарата за счет высокого дозозависимого сродства к 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А редуктазе и ее ингибирования, а также за счет активной стимуляции экспрессии мРНК-рецепторов к ЛПНП. В результате снижается эндогенный синтез атерогенных частиц ЛПНП и увеличивается их клиренс. Эти преимущества позволяют при дозировке 2–4 мг/сут снижать уровень ХС ЛПНП на 40–50% (препарат Ливазо, данные метаанализа 75 сравнительных исследований). Применение оригинального препарата Ливазо, отметила докладчик, положительно влияет на весь липидный спектр крови, особенно повышая уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), когда этот показатель исходно низкий, причем при любой дозе более эффективно, чем аторвастатин или розувастатин [1]. Применение Ливазо в дозе 4 мг/сут повышает уровень ХС ЛПВП на 29%, при этом на 21% повышается уровень их структурного белка аполипопротеина А1 (апоА1), определяющего антиатерогенное действие ЛПВП; уровень триглицеридов (ТГ) на терапии Ливазо снижается на 32%, ХС ЛПНП — на 47%, а ХС не-ЛПВП — на 41% [2].

Также Марина Геннадьевна отметила значимость уровня апоА1, поскольку его низкий уровень служит независимым предиктором прогрессирования атеросклероза коронарных артерий. Для регресса атеромы важно одновременное снижение ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП, а также усиление опосредованного ЛПВП эффлюкса ХС из клеток периферии. Исследования показывают, что наилучший регресс атеромы при повышении ХС ЛПВП на 1% достигается при приеме Ливазо, для других статинов это значение существенно меньше.

Высокие процент всасывания (80%) и биодоступность (> 60%) питавастатина в сравнении с симвастатином, аторвастатином и розувастатином позволяют использовать минимальные, но эффективные дозы препарата (1–4 мг/сут), которые в десятки раз меньше, чем терапевтические дозы других статинов, подчеркнула докладчик. Длительное (24 часа) действие питавастатина обеспечивается за счет 10–13-часового периода полувыведения препарата и его энтеропеченочной рециркуляции (повторного всасывания в тонком кишечнике). Положительным свойством питавастатина является и его умеренная липофильность, в отличие от гидрофильного розувастатина и липофильных симвастатина и аторвастатина, что минимизирует развитие мышечных симптомов при приеме препарата. Таким образом, питавастатин — препарат выбора для лечения дислипидемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [3–5].

Фармакокинетика питавастатина одинакова в разных группах пациентов (разные раса, пол, молодые и пожилые, с сохранной и сниженной скоростью клубочковой фильтрации), поэтому корректировки дозы не требуется, кроме случаев тяжелой почечной недостаточности, когда доза не должна превышать 2 мг/сут.

Препарат характеризуется минимальной среди статинов вероятностью лекарственных взаимодействий. Метаболизм питавастатина отличается от метаболизма других статинов, в нем практически не участвуют ферменты системы цитохрома Р450, благодаря чему питавастатин не оказывает влияния на метаболизм препаратов, одновременно назначаемых пациентам высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Кроме того, питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами, что делает его препаратом выбора для лечения дислипидемии у пациентов с ВИЧ. Питавастатин имеет уникальный профиль безопасности, при его приеме у пациентов намного реже по сравнению с другими статинами развиваются статин-ассоциированные мышечные симптомы или любые другие НЯ.

В заключение Марина Геннадьевна отметила, что с учетом современных подходов к профилактике атеросклеротических ССЗ частоту назначения статинов следует увеличить в 13,5 раза, то есть большинству россиян старше 45–50 лет нужно принимать статины, при этом статин должен быть эффективным и характеризоваться высокой безопасностью и переносимостью. Всеми этими качествами отличается оригинальный питавастатин — Ливазо.

Доклад «Что мы получим позже, если назначим статины раньше?» представил Марат Владиславович Ежов, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России (Москва).

Говоря о важности первичной и вторичной профилактики атеросклероза, Марат Владиславович привел в пример результаты исследования прогрессирования раннего доклинического атеросклероза PESA (2021 г., Испания), показавшего, что распространенность доклинического атеросклероза у людей среднего возраста (40–54 года) намного выше, чем предполагалось ранее, и составляет 63%, причем заболевание быстро прогрессирует.

Главная роль в лечении таких пациентов принадлежит гиполипидемической терапии, а ее основа — это терапия статинами. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование PEACE (Япония) в параллельных группах показало, что прием препарата Ливазо в дозе 4 мг/сут препятствует формированию атеросклеротических бляшек (АСБ) уже на этапе доклинического атеросклероза. Цель гиполипидемической терапии — предупреждение сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а ее задачами являются предотвращение образования и стабилизация имеющихся АСБ, а также снижение содержания в плазме крови атерогенных фракций липидов. При достижении целевых значений ХС ЛПНП (1,4–1,8 ммоль/л) возможна даже регрессия образовавшихся АСБ, как показало рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы «Питавастатин для профилактики ССЗ при ВИЧ-инфекции». В эту работу вошли пациенты низкого и умеренного ССР, медиана возраста составила 50 лет, а время наблюдения — 5 лет. Прием питавастатина в дозе 4 мг/сут привел к снижению уровня ХС ЛПНП на 30% (с 2,77 до 1,91 ммоль/л), что обусловило снижение риска ССО на 35% и смерти от ССО на 21%. При этом было установлено, что у пациентов низкого и умеренного ССР с признаками коронарного атеросклероза наблюдалось уменьшение объемов АСБ на 7–12%, а риск прогрессирования АСБ снизился на 33%. Детальное исследование параметров липидного спектра

пациентов показало, что прием питавастатина существенно (на 35%) снижает показатель общего атерогенного пула, т. е. уровень ХС не-ЛПВП, а также статистически значимо уменьшает уровень ряда маркеров воспаления (липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, окисленные ЛПНП). Клинически значимо снизился и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ).

Оригинальный питавастатин — Ливазо продемонстрировал эффективность по снижению риска ССО и смертельных исходов и во многих других исследованиях (REAL-CAD, JAPAN-ACS, ESCORT, OPTIMAL, TOGETHAR, EPOCH-CAS, PEACE, LIVES, INTREPID, REINA, PASCAL и др.).

Кроме того, отметил докладчик, Ливазо — препарат с доказанной эффективностью — прекрасно зарекомендовал себя в специальных клинических ситуациях — у больных с дислипидемией любого ССР, у пациентов с ХБП и/или альбуминурией, ВИЧ-инфицированных и больных COVID-19, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, сахарным диабетом (СД), нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, у пожилых пациентов и больных, принимающих кардиологические препараты и препараты других групп, метаболизирующиеся через систему цитохрома P450 3A4.

Согласно Клиническим рекомендациям 2023 г. по медикаментозной терапии дислипидемии, всем пациентам с атерогенными дислипидемиями рекомендована терапия статинами в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛПНП. В России для снижения риска ССО рекомендуются розувастатин, аторвастатин и питавастатин.

Данные метаанализа 2022 г. по применению статинов в первичной профилактике ССО показывают, что их прием у взрослых в возрасте от 40 до 75 лет без ССЗ и с наличием одного или более факторов риска ССЗ (дислипидемия, СД, гипертензия, курение) и предполагаемым 10-летним риском развития ССЗ 10% или выше имеет умеренную чистую выгоду, то есть весьма полезен в клинической практике.

В заключение Марат Владиславович изложил современные принципы и подходы к рестратификации риска и гиполипидемической терапии в клинической практике:

- если у пациента имеется субклинический атеросклероз (возраст 18-75 лет), это означает высокий риск ССО и, следовательно, необходимо назначение статинов;
- если у пациента нет признаков субклинического атеросклероза (возраст > 18 лет), это означает невысокий риск ССО, назначения статинов не требуется, но рекомендуется повторное УЗИ сосудов через 2-3 года;
- пациентам в возрасте > 75 лет с признаками атеросклероза рекомендуется терапия эзетимибом или статинами.

При этом особо отмечается, что питавастатин способствует снижению ХС ЛПНП до 47% от исходного уровня, а его оптимальный профиль эффективности и безопасности позволяет рекомендовать данный препарат пациентам высокого и очень высокого ССР как для первичной, так и для вторичной профилактики ССО в течение неопределенно долгого времени (пожизненно).

Далее возможности применения питавастатина проиллюстрировала клиническими примерами *доктор медицинских наук Оксана Петровна Ротарь, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) в докладе «История лечения одной семьи, которая получала статин».*

Первый клинический пример — женщина в возрасте 51 год, менопауза — с 49 лет, артериальная гипертензия (АГ) 1-й стадии, систолическое артериальное давление (САД) — 150 мм рт. ст., дислипидемия, избыточный вес — индекс массы тела — 28 кг/м², одышка при физической нагрузке.

Наследственность отягощена по АГ и СД. Общий ХС — 6,35 ммоль/л, уровень ТГ — 1,92 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,87 ммоль/л. Согласно Европейским рекомендациям по АГ 2024 г., данная пациентка нуждается в монотерапии АГ. В то же время известно, что для женщин в возрасте около 50 лет характерно быстрое прогрессирование дислипидемии, и у данной пациентки определяется высокий риск развития атеросклероза (9% по SCORE-2).

Докладчик рекомендовала врачам при определении группы риска пациента пользоваться онлайн-калькулятором на портале <https://u-prevent.com>, там можно наглядно показать больному, как меняется уровень риска в зависимости от тех или иных факторов образа жизни. Это способ существенно увеличить приверженность лечению и мотивировать пациента.

У данной пациентки есть все показания для назначения статина (АГ, ХС ЛПНП — 3,87 ммоль/л, риск — 7,3%). Подтверждают необходимость терапии статинами и результаты дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий, индекс коронарного кальция и определение уровня липопротеина (а) в крови. Докладчик отметила, что контроль уровня липидов имеет фундаментальную важность для предотвращения сердечно-сосудистых событий, обобщив это в понятие кумулятивного бремени ЛПНП (даже небольшое превышение уровня ЛПНП в течение длительного времени способно привести к образованию АСБ). В данном клиническом случае у пациентки имеет место начало атеросклероза, также у нее наблюдаются нарушенная толерантность к глюкозе и генетическая предрасположенность к СД (СД у матери).

Ориентируясь на эти риски, был предложен следующий вариант терапии: периндоприл в дозе 5 мг/сут и оригинальный питавастатин — Ливазо в дозе 4 мг/сут, с контролем анализа крови через 3 мес. В реалиях кардиоренометаболического синдрома, пояснила выступающая, данный статин оптимален, так как не только предотвращает ССЗ и предотвращает/не усугубляет ХБП, но и не усугубляет метаболические нарушения при избыточной массе тела, в том числе гипертриглицеридемию и гипергликемию. Установлено, что Ливазо, характеризуясь высоким профилем безопасности при наличии коморбидности у пациента, на 18% реже вызывает новые случаи СД 2-го типа по сравнению с группой контроля.

Вторым клиническим примером стала история болезни матери первой пациентки. Женщина в возрасте 71 года, АГ 3-й стадии, риск 3, неконтролируемая, атеросклероз брахиоцефальных артерий (бляшки в общих сонных артериях билатерально — 30-40%), дислипидемия, СД 2-го типа, компенсированный, хроническая болезнь почек — ХБП (скорость клубочковой фильтрации — СКФ — 36 мл/мин/1,73), варикозная болезнь, эутиреоз на фоне заместительной терапии, уровень ЛПНП составил 2,6 ммоль/л, ТГ — 1,9 ммоль/л.

Получаемое лечение: азилсартан в дозе 80 мг/сут, Эутирокс — 75 мкг/сут, розувастатин — 5 мг/сут периодически, метформин — 850 мг/сут, нестероидные противовоспалительные препараты регулярно.

Пациентке был предложен следующий вариант коррекции терапии: азилсартан в дозе 80 мг/сут, лерканидипин

(Занидип) в дозе 10 мг/сут (улучшает суточный контроль АД, и, поскольку у пациентки ХБП, этот препарат способен улучшить показатели альбуминурии и СКФ, пояснила Оксана Петровна), питавастантин (Ливазо) в дозе 4 мг/сут, дапаглицлозин в дозе 10 мг/сут, Эутирокс в дозе 75 мкг/сут, витамин D — 2000 Ед/сут. Выбор питавастантина определяется профилем безопасности препарата, поскольку метаболизм питавастантина минимизирует возможные лекарственные взаимодействия, что особенно важно для пациентов высокого и очень высокого ССР, получающих более одного препарата. Таким образом, своевременное выявление факторов риска и современные профилактические и лечебные меры, принимаемые на протяжении всей жизни для каждого пациента в каждой семье, препятствуют накоплению коморбидности и помогают ее лечению.

Тему снижения риска развития СД при приеме статинов поддержала профессор Наталья Андреевна Козиолова, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России (Пермь) в докладе «*Какой статин выбрать для профилактики развития сахарного диабета?*».

Данные метаанализов и нескольких отдельных исследований с высокой достоверностью подтверждают, что терапия статинами снижает риск инфаркта миокарда, инсульта, коронарной и сердечно-сосудистой смертности на 25-30% с более высоким эффектом при более интенсивной терапии, что значительно превышает пользу применения статинов над риском развития СД 2-го типа, поскольку соотношение польза/риск составляет 9:1. Кроме того, при назначении статинов следует принимать во внимание наличие у пациента факторов риска СД 2-го типа и сопутствующую терапию, которая тоже может оказывать диабетогенный эффект.

Данные исследования JUPITER показывают, что у пациентов с такими факторами риска, как метаболический синдром и нарушенная толерантность к глюкозе, прием розувастатина на 28% повышает риск развития СД 2-го типа, тогда как у пациентов без факторов риска прием розувастатина не увеличивал риск СД 2-го типа. По данным 6-летнего наблюдательного исследования, начатого в 2016 г., при нарушении толерантности к глюкозе и дислипидемии риск СД 2-го типа увеличивается на 47% без приема статинов, прием антигипертензивных препаратов при нарушении толерантности к глюкозе увеличивает риск СД 2-го типа на 30%, а прием фибратов — на 50%. Таким образом, риск развития СД 2-го типа возрастает по мере увеличения факторов риска его развития (метаанализ исследований TNT, IDEAL, SPARCL). По данным метаанализа 2024 г. повышенный риск СД 2-го типа приблизительно на 10% ассоциирован с приемом статинов, но только у тех пациентов, у которых отмечен высокий (около 20%) исходный риск СД 2-го типа.

Тем не менее есть различия в диабетогенном действии статинов, отметила докладчик. По данным 2022 г., опубликованным в журнале *Cardiovasc. Diabetol.*, согласно электронной базе 10 госпиталей, включающей более 14 млн пациентов, при использовании питавастантина у больных с $HbA_{1c} > 5,7\%$ риск новых случаев СД 2-го типа оказался на 30% ниже, чем при применении аторвастатина или розувастатина. А если сравнивать питавастантин отдельно с аторвастатином, то на 31%, если отдельно с розувастатином, то на 26%.

Еще более убедительны данные метаанализа 29 рандомизированных клинических исследований, опубликованные в 2016 г. в журнале *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, соглас-

но которым питавастантин как минимум не повышает риск развития СД 2-го типа, а как максимум может его снижать: аторвастатин в дозе 80 мг/сут: ОР — 34% (95% ДИ 1,14-1,57), розувастатин — 10-40 мг/сут: ОР — 17% (95% ДИ 1,02-1,35), симвастатин — 80 мг/сут: ОР — 21% (95% ДИ 0,99-1,49), лова-статин — 20-80 мг/сут: ОР — 0,98 (95% ДИ 0,69-1,38), питава-статин в дозе 1-4 мг/сут: ОР — 0,74 (95% ДИ 0,31-1,77).

Гипотезу, что питавастантин не повышает риск развития СД 2-го типа, а даже может его снижать, подтверждают в настоящее время 6 исследований. Н. А. Козиолова привела результаты первого из них, многоцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования 2013 г. J-PREDICT, которое было посвящено изучению влияния питавастантина на частоту формирования СД у пациентов с высоким базовым риском его развития — нарушением толерантности к глюкозе. Пациенты были проинформированы о необходимости изменения образа жизни, одна группа получала питавастантин в дозе 1-2 мг/сут, другая нет, и в течение 5 лет было установлено, что прием питавастантина обусловил снижение частоты развития новых случаев СД на 18% (ОР — 0,82, $p = 0,042$).

Исследования на мышах показали, что прием питавастантина, в отличие от приема розувастатина, снижает инсулинорезистентность, увеличивает поглощение глюкозы тканями *in vitro* и *in vivo*, уменьшает размер адипоцитов *in vitro* и *in vivo*, что может послужить механизмом профилактики СД.

Таким образом, подвела итог Наталья Андреевна, при назначении терапии статинами очень важно учитывать индивидуальные факторы риска развития СД 2-го типа у пациента и по возможности переводить больных на наиболее безопасный согласно современной доказательной базе статин — питавастантин (Ливазо). ЛВ

Литература/References

1. Tokgözoğlu L., Zamorano J. L. Current perspectives on the use of statins in the treatment of dyslipidaemic patients: focus on pitavastatin. *Drugs Context*. 2020. 9: 2020-4-4. DOI: 10.7573/dic.2020-4-4.
2. Yamashita Sh., Tsubakio-Yamamoto K., Ohama T., et al. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. *J Atheroscler Thromb*. 2010. 17 (5): 436-451. DOI: 10.5551/jat.5405.
3. Sirtori C. R. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014. 88: 3-11. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.03.002.
4. Kawai Ya., Sato-Ishida R., Motoyama A., Kajinami K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther*. 2011. 5: 283-297. DOI: 10.2147/DDDT.S13492.
5. Wiggins B. S., Saseen J. J., Page R. L. 2nd, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016. 134 (21): e468-e495. DOI: 10.1161/CIR.00000000000000456.

Сведения об авторе

Чиркова Марина Витальевна, редактор журнала «Лечащий Врач»; Россия, 123056, Москва, а/я 82; mara@osp.ru

Information about the author:

Marina V. Chirkova, editor of *The Lechaschy Vrach journal*; a/z 82 Moscow, 123056, Russia; mara@osp.ru

Поступила/Received 14.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 01.11.2024

Принята в печать/Accepted 02.11.2024