

АТЕРОСКЛЕРОЗ: КАК ЗАПУСТИТЬ ЧАСЫ С «ОБРАТНЫМ ХОДОМ»? НЕ ЗНАЕМ, НЕ МОЖЕМ ИЛИ НЕ ХОТИМ?

Л.Н. Малай*

Медико-санитарная часть Управления Федеральной службы безопасности России по Хабаровскому краю. 680000, Хабаровск, ул. Полярная 1

Атеросклероз: как запустить часы с «обратным ходом»? Не знаем, не можем или не хотим?

Л.Н. Малай*

Медико-санитарная часть Управления Федеральной службы безопасности России по Хабаровскому краю. 680000, Хабаровск, ул. Полярная 1

Приводятся 4 клинических случая длительного приема розувастатина с оценкой влияния на суррогатные (показатели липидного профиля) и на конечные жесткие точки (количество инфарктов миокарда, инсультов, сердечной недостаточности, госпитализаций по сердечно-сосудистой причине). Представлены результаты таких исследований с розувастатином, как ASTEROID, CORONA, METEOR, ORION, COSMOS. Рассматриваются клинические рекомендации по ведению пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца на примере исследования COURAGE.

Ключевые слова: атеросклероз, розувастатин, эффективность, безопасность, рандомизированные клинические исследования.

РФК 2011;7(1):49-56

Atherosclerosis: how to start up a "count down" clock? We don't know, we can not or we do not want?

L.N. Malay*

Medical sanitary unit of the Federal Security Service Directorate in Khabarovsk Territory. Polyarnaya ul. 1, Khabarovsk, 680000 Russia

Clinical cases of long-term use of rosuvastatin are presented with an estimation of its effect on the soft end (lipid profile) and hard end (number of heart attacks, strokes, heart failure, hospitalization for cardiovascular causes) points are given. The results of studies on rosuvastatin (ASTEROID, CORONA, METEOR, ORION, COSMOS) are presented. Clinical guidelines on the management of patients with stable ischemic heart disease are considered on the example of COURAGE trial.

Key words: atherosclerosis, rosuvastatin, efficacy, safety, randomized clinical study.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):49-56

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lmalay@rambler.ru

*При изучении наук примеры полезнее правил.
Исаак Ньютон*

Введение

На протяжении последнего тысячелетия неоднократно менялись взгляды ученых на строение и функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС), равно как и на причины, методы диагностики и лечения наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), например таких как атеросклероз.

Большой «прорыв» в кардиологии был достигнут в течение XX столетия, когда были сделаны многие открытия, позволившие понять суть многих ССЗ и предложить способы их диагностики, лечения и профилактики (табл. 1).

Сегодня очевидно, что эффективное лечение и профилактика заболеваний, связанных с атеросклерозом, возможны только при своевременной диагностике атерогенных дислипидемий, правильном обозначении стратегических целей гиполипидемической терапии и выборе индивидуальной тактики назначения препарата для больного. В настоящее время выделяют пять групп препаратов, регулирующих уровни различных фракций холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в крови: никотиновая кислота и ее производные, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), де-

риваты фиброевой кислоты (фибраты), ингибиторы синтеза ХС в кишечнике (эзетимиб) и статины. Революционный переворот в кардиологии, произошедший в конце XX века благодаря появлению статинов, не вызывает малейшего сомнения. Под влиянием статинов стала уязвимой самая распространенная болезнь человечества — атеросклероз.

Один из основных вопросов, задаваемых врачу больным, у которого выявлен атеросклероз, — можно ли заставить этот процесс повернуть вспять? До последнего времени, до внедрения в клиническую практику розувастатина это оставалось лишь мечтой. В лучшем случае, речь шла о замедлении процесса атеросклероза.

Напомню, что розувастатин — синтетический препарат с высокой гидрофильностью и наибольшей гепатоселективностью. Особенно ценным для практических врачей является его метаболизм через цитохром 2С9, что обеспечивает отсутствие конкурентного взаимодействия с большинством фармацевтических средств (кардиологических, антибиотиков, противоязвенных, противогрибковых препаратов). Гиполипидемический эффект препарата проявляется уже в течение первой недели, через две недели достигая 90% от максимально возможного. Отмечены достижение целевых уровней атерогенных фракций липидов на стартовой дозе розувастатина у большинства пациентов, существенное снижение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) во всем диапазоне доз — на 52–63%, значительное повышение уровня липопротеидов вы-

Сведения об авторе:

Малай Людмила Николаевна — врач-кардиолог поликлиники МСЧ УФСБ России по Хабаровскому краю

Таблица 1. Наиболее важные открытия в клинической кардиологии (XX век)

| Ученый | Научный вклад | Год |
|--------------|----------------------------|------|
| W. Enthoven | ЭКГ | 1903 |
| Н. Аничков | Роль ХС в атерогенезе | 1913 |
| W. Forssmann | Катетеризация сосудов | 1929 |
| R. Gross | Хирургия сердца | 1938 |
| P. Zoll | Водители ритма сердца | 1953 |
| H. Hertz | ЭХО-КГ | 1954 |
| M. Sones | Коронароангиография | 1958 |
| D. Julian | БИТ | 1961 |
| W. Kannel | Фремингемское исследование | 1961 |
| A. Endo | Открытие статинов | 1976 |

ЭКГ – электрокардиография, ХС – холестерин, ЭХО-КГ – эхокардиография, БИТ – блок интенсивной терапии

сокой плотности (ЛПВП), несомненные фармакоэкономические преимущества, а также прекрасный профиль безопасности [1, 2].

Ранее нами были опубликованы собственные результаты 12-недельного применения препарата розувастатин (Крестор) по липидному профилю у 40 пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), полученные на базе нашего лечебного учреждения [3]. Но это исследование было связано с влиянием на так называемые суррогатные точки. Нас, клиницистов, больше всего волнует достижение жестких конечных точек как в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), так и в персональной работе с пациентами: количество инфарктов миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), сердечной недостаточности (СН), сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по сердечно-сосудистой причине.

В этой публикации будут приведены 4 клинических случая длительного (3 г) применения розувастатина с оценкой влияния данного статина на суррогатные и конечные жесткие точки.

Первый клинический случай

Пациент Н. 1943 г.р. наблюдается в нашей поликлинике с апреля 2007 г. При первичном осмотре больной предъявлял жалобы на давящие боли за грудиной при подъеме в гору, на 2-й этаж, при ходьбе в ускоренном темпе на расстояние 100 м, купирующиеся в покое, а также слабость, быструю утомляемость, головокружения.

История заболевания. Боли в области сердца указанного характера отмечает с 2000 г., однако к врачам по этому поводу не обращался. В 2004 г. после перенесенной респираторной инфекции (длительная лихорадка) при обследовании в стационаре выявлен приобретенный порок сердца: умеренный аортальный

стеноз атеросклеротического генеза. В этом же году (2004) при проведении коронароангиографии (КАГ) диагностирован стеноз (50%) передней нисходящей артерии (ПНА). Систолический градиент давления на аортальном клапане в то время составлял 66 мм рт.ст. От операции (протезирование аортального клапана) было решено воздержаться.

Объективно. Марфаноподобный тип. Индекс массы тела (ИМТ) – 25 кг/м². При аускультации над легкими дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, на аорте выслушивался грубый систолический шум, проводившийся на сосуды шеи. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 60 уд/мин.

Инструментальные и лабораторные обследования в ноябре 2008 г. выявили:

ЭХО-КГ: конечный диастолический размер (КДР) – 4,4 см; конечный систолический размер (КСР) – 2,3 см; конечный диастолический объем (КДО) – 95 мл; ударный объем (УО) – 75 мл; фракция выброса (ФВ) – 79%; толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) – 1,6 см; размеры левого предсердия (ЛП) 4,2×4,6 см. Стенки аорты плотные. Створки АоК кальцинированы, ригидны. Площадь отверстия АоК = 0,8 см². Аортальный стеноз с градиентом давления 114,5 мм. рт.ст. Аортальная регургитация 1 ст. Митральная и трикуспидальная недостаточность 1 ст. Диастолическая дисфункция 1 типа.

Мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ) от 26.11.08 – выраженная депрессия сегмента ST до 3-4 мм в V4-V6, в том числе и безболевая при пороговой ЧСС, характерной для стенокардии напряжения 2-3 ФК.

Пациент с апреля 2007 г. получал бисопролол 5 мг однократно утром, розувастатин 10 мг однократно вечером, препарат ацетилсалициловой кислоты (75 мг) с гидроксидом магния, периндоприл 4 мг однократно вечером.

Динамика показателей липидного спектра у пациента на фоне проводимого лечения представлена в табл. 2.

Повторная селективная КАГ от 12.05.09: тип кровотока – правый. Стеноз ПНА до 30%. Операция 13.05.09: протезирование АоК механическим протезом «Op-X» № 23.

Лечение после операции: бисопролол 5 мг, розувастатин 10 мг, варфарин 3,75 мг под контролем МНО.

В настоящее время пациент чувствует себя хорошо: ангинозные приступы не беспокоят, отмечается высокая толерантность к физическим нагрузкам (по данным ХМЭКГ), стабильная гемодинамика.

Комментарии. Логично предположить, что к 2009 г. у пациента следовало бы ожидать усугубление стенозов коронарных артерий наряду с прогрессированием стеноза аортального клапана (АоК). Но 2-летняя терапия розувастатином позволила нормализовать показатели липидного спектра и привести к стабилизации

Таблица 2. Показатели липидного спектра у пациента №1 в результате проводимого лечения

| Показатель, ммоль/л | Исходно | В результате лечения | | | |
|------------------------|---------|----------------------|-------|--------|--------|
| | | 1 мес | 1 год | 2 года | 3 года |
| ОХС | 6,9 | 5,2 | 4,4 | 3,8 | 3,9 |
| ЛПНП | 4,1 | 3,3 | 2,4 | 1,7 | 1,9 |
| ЛПВП | 0,9 | 1,1 | 1,3 | 1,3 | 1,1 |
| ТГ | 1,9 | 1,7 | 0,77 | 1,2 | 1,2 |

атеросклероза коронарных артерий (стеноз ПНА уменьшился с 50% до 30%). Конечно, о регрессе коронарного атеросклероза без данных внутрисосудистого ультразвука, специальных программ для объективизации процента стенозирования, а также учета опыта работы (длительность и число КАГ, баллонных ангиопластик) специалиста, оценивающего процент стенозирования, уверенно судить не представляется возможным. Но, тем не менее, вместо предполагаемой сложной операции протезирование АоК и реваскуляризации миокарда (АКШ) пациенту было проведено только протезирование АоК, что значительно уменьшило стоимость затрат на лечение и снизило риск периоперационных осложнений.

Второй клинический случай

Пациент А. 1951 г.р. наблюдается у кардиолога с апреля 2007 г.

История заболевания. В течение последних 10 лет отмечает подъемы АД максимально до 150/90 мм рт.ст. Редкие пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), зафиксированные в амбулаторной карте на ЭКГ, в талонах скорой медицинской помощи, беспокоят с 2002 года. Антиаритмическую терапию не получал.

В апреле 2007 г. пациент по скорой медицинской помощи был госпитализирован в стационар с диагнозом ИБС: впервые возникшая стенокардия, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

При проведении КАГ в мае 2007 г. в Хабаровске было выявлено трехсосудистое поражение коронарного русла: стеноз ПНА в средней трети (85%), огибающей артерии (ОА) – 50%, правой коронарной артерии (ПКА) до 70%. Пациенту 07.08.2007 успешно выполнена реконструктивная операция на коронарных артериях: АКШ ПКА, МКШ ПНА.

Фармакотерапия, назначенная в стационаре: метопролол тартрат 50 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут, розувастатин 10 мг однократно вечером, препарат ацетилсалициловой кислоты (75 мг) с гидроксидом магния, рамиприл 5 мг однократно вечером.

Динамика показателей липидного спектра на фоне проводимой терапии представлена в табл. 3.

С марта 2009 г. у пациента зафиксирован переход ФП в постоянную форму, в связи с чем были отменены

Таблица 3. Показатели липидного спектра у пациента №2 в результате проводимой терапии

| Показатель, ммоль/л | Исходно | В результате лечения | | | |
|------------------------|---------|----------------------|-------|--------|--------|
| | | 1 мес | 1 год | 2 года | 3 года |
| ОХС | 5,4 | 3,8 | 2,9 | 2,0 | 3,1 |
| ЛПНП | 3,5 | 1,9 | 1,7 | 1,2 | 1,5 |
| ЛПВП | 0,9 | 1,1 | 1,3 | 1,4 | 1,2 |
| ТГ | 1,4 | 1,01 | 0,9 | 0,7 | 0,8 |

амиодарон и ацетилсалициловая кислота, а к лечению добавлен варфарин.

Объективно. Повышенного питания, признаки центрального ожирения. ИМТ – 32 кг/м². При аускультации над легкими дыхание несколько ослабленное. Тоны сердца глухие, аритмичные; акцент II тона на аорте. АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 64 уд/мин без дефицита пульса.

Пациенту предполагалось провести радиочастотную абляцию (РЧА), но из-за дезадаптивного ремоделирования обоих предсердий в РЧА было отказано, выполнена электрическая конверсия ритма.

КАГ от 08.07.09 в клинике Мешалкина. Тип кровотока правый. Окклюзия ПНА, окклюзия ПКА. Функционирующий аортокоронарный шунт (АКШ) к ПКА. Функционирующий маммарокоронарный (МКШ) к ПНА. Стеноз ОА до 30%. (КАГ от мая 2007г. стеноз ОА – 50%).

9 мая 2010 года у пациента вновь возникла ФП (синусовый ритм удерживался в течение года). До настоящего времени сохраняется ФП (нормосистолическая форма), по данным ХМЭКГ – ишемической депрессии сегмента ST не выявлено, отмечена высокая толерантность к физическим нагрузкам. В настоящее время с позиции современных принципов антитромбоцитарной терапии пациент получает одновременно аспирин и варфарин с поддержанием МНО на уровне 2-2,5.

Комментарии: двухлетний прием розувастатина в дозе 10 мг вызвал отчетливую стабилизацию стенозирующего атеросклероза коронарных артерий – стеноз ОА с 50% уменьшился до 30%, два шунта прекрасно функционируют. Достигнутые результаты были получены при снижении ОХС/ЛПНП до 2,0/1,2 ммоль/л.

Эти два клинических случая подтверждают самые впечатляющие результаты по регрессии коронарного атеросклероза, полученные в исследовании ASTEROID [4]. В нем изучалось влияние розувастатина на течение атеросклероза коронарных артерий у больных с ИБС при использовании внутрисосудистого УЗИ и количественной коронарной ангиографии (ККА). Количественная ангиография имеет ряд ограничений, главное из которых – отсутствие информации о строении стенки сосуда и тех бляшек, которые растут экстравазально [5]. В проекте ASTEROID с помощью внутрисосудистого УЗИ из-

учена динамика атеросклеротического процесса на протяжении 104-недельного наблюдения у 349 больных, а у 292 из них удалось провести также ККА. В результате уменьшение абсолютного объема бляшки отмечено у 78% больных. Это произошло на фоне выраженного снижения уровня ХС ЛПНП (на 53%) и значительного повышения ХС ЛПВП (на 15%). Аналогичные данные были получены и при оценке с помощью ККА. При построении графика зависимости степени изменения бляшки от достигнутого уровня ХС ЛПНП оказалось, что для остановки атеросклероза следует достигать уровня этого показателя не выше 1,8 ммоль/л (рис. 1). Если же мы хотим повернуть процесс вспять, то снижать уровень ЛПНП надо до 1,6 ммоль/л, как это было сделано в исследовании ASTEROID и наших двух клинических наблюдениях [5].

Третий клинический случай

Пациентка Т. 1930 г.р. в марте 2007 г предъявляла жалобы на давящие и жгучие боли за грудиной и одышку при малейших физических усилиях, проходивших в покое самостоятельно или после применения спрея с нитроглицерином в течение 2-3 мин; плохую переносимость обычных физических нагрузок (дистанция безболевого ходьбы составляла 50-100 м); высокую потребность в нитратах (до 6-8 раз нитроглицерина-спрея за сут); общую слабость; ощущение сердцебиения.

История заболевания. Боли стенокардического характера беспокоят в течение 5 лет (стенокардия 2 ФК). Многие годы отмечает повышение АД максимально до 150/90 мм рт. ст. В 2006 году пациентка перенесла два острых инфаркта миокарда (ОИМ). С этого же времени отмечаются прогрессирование ИБС со снижением толерантности к физическим нагрузкам

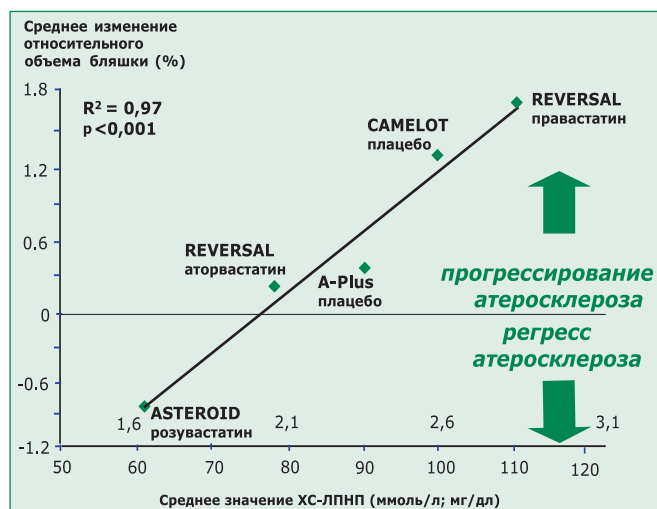


Рисунок 1. Соотношение уровня ХС ЛПНП и изменения относительного объема бляшки в нескольких исследованиях с использованием внутрисудистого УЗИ [4]

(стенокардия 4 ФК), развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН 3 ФК по NYHA). Кроме того, за 2006 г. было 4 госпитализации по поводу острого коронарного синдрома. В том же году пациентке была назначена терапия: бисопролол 2,5 мг однократно утром, индапамид 2,5 мг однократно утром, изосорбида мононитрат 40 мг однократно утром, препарат ацетилсалициловой кислоты (75 мг) с гидроксидом магния, кандесартан 4 мг однократно вечером (из-за развития кашля на прием ингибиторов АПФ). Из-за пожилого возраста пациентки, имевшей тенденцию к снижению веса; выраженной ХСН; а также опасения получить нежелательные эффекты и отсутствия личного опыта применения статинов у пациентов старше 75 лет на тот период времени розувастатин был назначен в дозе 5 мг.

Объективно. Пациентка несколько пониженного питания, ИМТ – 23,5 кг/м². При аускультации над легкими дыхание ослабленное, везикулярное. Тоны сердца глухие, ритмичные. Акцент II тона над аортой. АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 56 уд/мин.

ЭХО-КГ: левые камеры сердца умеренно дилатированы, признаки атеросклероза аорты, гипокинез МЖП, ФВ 42%.

ХМЭКГ от 15.05.07: отмечается выраженная депрессия ST до 2-3 мм в V4-V6, в том числе и безболевого при пороговой ЧСС, характерной для стенокардии 4 ФК. Большая суммарная длительность ишемических эпизодов.

Динамика показателей липидного спектра у пациентки на фоне проводимой терапии представлена в табл. 4.

Мониторинг уровней билирубина, печеночных трансаминаз, мочевины на протяжении лечения – без отклонений от нормальных значений.

Достигнутые результаты, сентябрь 2010 г.

Увеличилась толерантность к физической нагрузке (стенокардия 3 ФК, ХСН 2 ФК), ангинозных приступов в покое не отмечается, уменьшилась потребность в аэрозольных нитратах больше чем в три раза (с 8-6 до 2 впрыскиваний за сут).

ХМЭКГ от 26.08.10 – ишемическая депрессия ST при ЧСС, характерной для стенокардии 3 ФК. Значительно

Таблица 4. Показатели липидного спектра у пациентки №3 в результате проводимой терапии

| Показатель, ммоль/л | Исходно | В результате лечения | | | |
|---------------------|---------|----------------------|-------|--------|--------|
| | | 1 мес | 1 год | 2 года | 3 года |
| ОХС | 5,5 | 3,6 | 2,9 | 2,7 | 3,0 |
| ЛПНП | 3,1 | 1,9 | 1,7 | 1,7 | 2,0 |
| ЛПВП | 1,0 | 1,1 | 1,2 | 1,2 | 1,1 |
| ТГ | 1,3 | 1,01 | 0,8 | 0,7 | 0,8 |

сократилась суммарная длительность ишемических эпизодов, в том числе и безболевых. Как итог — ни одной госпитализации по сердечно-сосудистой причине в течение 3-х лет.

Комментарии. На фоне комплексной терапии ИБС (бета-блокаторы, ацетилсалициловая кислота, нитраты, сартаны, розувастатин в дозе 5 мг с достижением ОХС/ЛПНП до 2,7/1,7 ммоль/л) у пациентки 77 лет существенно снизился риск ССО: за 3 года не было ни одного ИМ, МИ. Кроме того, значительно возросла переносимость обычных физических нагрузок, хотя в начале лечения предположить такой позитивный сценарий не было никаких оснований. В этом клиническом случае также были подтверждены высокая безопасность и прекрасная переносимость розувастатина.

Для пожилых пациентов наряду с основным принципом гиполипидемической терапии «чем ниже, тем лучше» можно добавить и другой — «лучше поздно, чем никогда» [6]. Назначение статины, даже в этой возрастной категории больных, с целью вторичной профилактики ССО является перспективным: в исследовании PROSPER снижение риска смерти от ИБС было ниже на 24% [7].

В исследовании CORONA [8], проводившемся у более 5 тысяч больных ХСН (ФВ<40%), оценивались частота СС смерти, нефатальных ИМ и МИ на фоне полноценной терапии ХСН и применения розувастатина. Смертность больных с СН на фоне применения розувастатина не уменьшилась. В то же время, частота развития инфарктов миокарда и инсультов в группе розувастатина и плацебо оказалась неожиданно маленькой, а основной причиной смерти, очевидно, были фатальные аритмии. Частота госпитализаций по поводу ухудшения сердечной недостаточности и других кардиологических поводов была достоверно меньше на фоне применения розувастатина. Наиболее волновавший всех вопрос (особенно практиков), который в этом исследовании, пожалуй, стоял на первом месте, — это вопрос безопасности. Ранее многие кардиологи были уверены, что назначение статинов при сердечной недостаточности может привести к увеличению побочных эффектов из-за того, что многие органы (прежде всего, печень и почки) скомпрометированы основным заболеванием. Исследование CORONA (наш клинический случай это подтверждает) дает на этот вопрос однозначный ответ — назначение розувастатина у этой категории больных было так же безопасно, как и назначение плацебо (табл. 5) [2].

Четвертый клинический случай

Пациентка М. 50 лет. В сентябре 2007 года предъявляла жалобы на давящие боли за грудиной при обычных физических нагрузках, психо-эмоциональном напряжении, проходящие в покое или после применения спрея с нитроглицерином; ощущение сердце-

Таблица 5. Переносимость и безопасность применения розувастатина [8]

| Показатель | Плацебо (n=2497) | Розувастатин (n=2514) |
|---|------------------|-----------------------|
| Отмена назначавшегося препарата ¹ , n | 546 | 490 |
| • Нежелательные явления ² , n | 302 | 241 |
| • Нежелание пациента продолжать лечение, n | 162 | 187 |
| • Другая причина, n | 82 | 62 |
| ¹ отношение шансов 0,88; 95% ДИ 0,78-0,99; p=0,03 | | |
| ² отношение шансов 0,78; 95% ДИ 0,66-0,92; p=0,004 | | |

биения; одышку инспираторного характера при подъеме в гору или на 2-й этаж; быструю утомляемость; повышение АД максимально до 180/100 мм рт.ст.); частые головные боли; сухость во рту; частые и обильные мочеиспускания, особенно в ночное время.

История заболевания. С 23 лет страдает артериальной гипертонией. В последнее время максимальный уровень АД 260/140 мм рт.ст. Около 10 лет постоянно принимала комплексную антигипертензивную терапию: комбинацию эналаприла 40 мг/сут с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут. На этом фоне АД удерживалось на уровне 180/100 мм рт.ст. (что свидетельствовало о неадекватности антигипертензивной терапии), ЧСС 100 уд/мин. в покое. Наследственность по ССЗ отягощена: отец пациентки умер в 37 лет от третьего ОИМ, мать — в 65 лет от МИ. Избыточный вес набрала давно, ИМТ 38 кг/м². Уровни ОХС/ХС ЛПНП по амбулаторной карте — 9,3/5,4 ммоль/л; ХС ЛПВП — 0,65 ммоль/л; ТГ — 3,2 ммоль/л. Боли за грудиной после интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок (соответствующие стенокардии 1 ФК) беспокоили с 2004 года, но не обследовалась и не лечилась. У пациентки 12.07.2006 развился Q-негативный передне-боковой ОИМ, по поводу чего лечилась в специализированном стационаре с последующей реабилитацией в санатории «Усури». В июле 2007 г выявлен сахарный диабет 2 типа.

Объективно. Гиперстеническое телосложение. Первичное андронидное ожирение 3 степени (ИМТ — 39 кг/м²). Небольшой акроцианоз. Кожные покровы чистые, влажные. Пастозность голеней и стоп. На боковых поверхностях туловища — розовые стрии. При аускультации над легкими дыхание ослабленное, везикулярное. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Над аортой акцент II тона с металлическим оттенком. Систолический шум над сонными артериями с обеих сторон, больше слева. АД 200/120 мм рт.ст., ЧСС 104 уд/мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный, недоступный глубокой пальпации из-за жировых отложений. Физиологические отправления: никтурия и частый плохо оформленный стул.

Результаты инструментальных и лабораторных исследований (сентябрь 2007 г.).

ЭХО-КГ: диаметр аорты — 4,0 см; размер левого предсердия (ЛП) — 4,2 см, левого желудочка (ЛЖ) — 5,5 см; толщина МЖП — 1,4 см, задней стенки ЛЖ — 1,2 см; ФВ 59%.

По заключению. Атеросклероз аорты. Умеренная дилатация ЛП. Гипокинез задней стенки ЛЖ. Асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Начальная диастолическая дисфункция.

ХМЭКГ: ишемическая депрессия ST при ЧСС, характерной для стенокардии 3 ФК, длительная, в том числе и безболевая. Толерантность к физическим нагрузкам низкая.

Ультразвуковое исследование с доплерографией (УЗДГ) экстракраниальных артерий: утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) до 0,14 см, в бифуркации общей сонной артерии (ОСА) с обеих сторон — атеросклеротические бляшки (АСБ) повышенной экзогенности. Стеноз левой внутренней сонной артерии до 37%. Повышен индекс циркуляторного сопротивления (ИЦС) в ОСА с обеих сторон.

Суточная протеинурия 0,41 г/л.

УЗИ почек: утолщение паренхимы до 2 см; УЗДГ сосудов почек: повышение ИЦС в почечных артериях с обеих сторон.

Скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта Гаулта — 140 мл/мин на 1,73 м².

УЗИ печени: признаки стеатогепатоза.

Динамика показателей липидного спектра у пациентки на фоне проводимой терапии представлена в табл. 6.

Мониторинг уровней билирубина, печеночных трансаминаз, мочевины, креатинина не выявил их значимой динамики.

Назначенное лечение: ирбесартан 300 мг, гидрохлортиазид 12,5 мг однократно утром, бетаксолол 20 мг однократно в обед, препарат нифедипина пролонгированного действия 60 мг однократно вечером, моксонидин 4 мг однократно на ночь, розувастатин 10 мг однократно в сут, препарат ацетилсалициловой кислоты (75 мг) с гидроксидом магния; метформин 850 мг дважды в сут, гликлазид 30 мг (таблетки модифицированного высвобождения) 1-2 таблетки в сут.

Цели лечения больных СД 2 типа четко определены в Европейских рекомендациях за 2007 г. для данной категории пациентов (табл. 7).

Решенные задачи на фоне комплексной терапии (сентябрь 2010 г):

1. ИБС: увеличение толерантности к физической нагрузке (стенокардия из 3 ФК перешла во 2 ФК). ХМЭКГ от 18.08.10: ишемическая депрессия сегмента ST при ЧСС, характерной для стенокардии 2 ФК.

2. Каротидный атеросклероз: по данным УЗДГ не отмечено отрицательной динамики со стороны КИМ и стеноза левой ВСА.

Таблица 6. Показатели липидного спектра у пациентки №4 в результате проводимой терапии

| Показатель, ммоль/л | Исходно | В результате лечения | | | |
|---------------------|---------|----------------------|-------|--------|--------|
| | | 1 мес | 1 год | 2 года | 3 года |
| ОХС | 9,3 | 5,5 | 4,2 | 3,8 | 3,9 |
| ЛПНП | 5,4 | 3,5 | 2,9 | 1,9 | 2,2 |
| ЛПВП | 0,65 | 0,9 | 1,0 | 1,0 | 0,75 |
| ТГ | 3,2 | 2,2 | 1,9 | 1,7 | 1,7 |

3. Протеинурическая нефропатия: суточная потеря белка в моче уменьшилась вдвое. По данным УЗИ почек и УЗДГ почечных сосудов, отрицательной динамики не выявлено.

4. Липидный спектр: отмечено достижение целевых уровней ОХС/ЛПНП, ТГ за исключением ЛПВП.

В итоге за 3 года терапии не отмечено ни одного ИМ, МИ и ни одной госпитализации по сердечно-сосудистой причине.

Однако на фоне проводимой терапии не удается добиться целевых уровней АД (сохраняется АД 150-160/90 мм рт.ст.), а ЧСС сохраняется в пределах 80–90 уд/мин (попытка добавить кораксан оказалась неудачной из-за выраженных фотопсий). Кроме того, отмечено некоторое нарастание ГЛЖ (толщина МЖП до 1,5 см, задняя стенка ЛЖ до 1,3 см). Пациентка прибавила в весе (ИМТ увеличился до 40 кг/м²), уровень гликемии сохраняется в пределах 9-11 ммоль/л, HbA1c — 9,8% (попытка добавить сибутрамин 10 мг/сут привела к декомпенсации АД, увеличению ЧСС и термопродукции). По результатам недавно завершившегося исследования SCOUT [10], применение сибутрамина сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых событий.

Комментарии. Несмотря на современную комплексную медикаментозную терапию, у данной пациентки не удалось достичь целевого уровня АД, ЧСС, безопасного уровня гликемии. К сожалению, в клинической практике встречаются такие «крепкие орешки», которые не поддаются современной фармакотерапии даже при соблюдении всех клинических рекомендаций.

Но, уменьшая или устраняя влияние отдельных факторов риска (например, показатели липидного профиля на фоне постоянного приема розувастатина в суточной дозе 10 мг), можно существенно улучшить сердечно-сосудистый прогноз у наших пациентов. Это выражается в снижении частоты ИМ, МИ, госпитализаций и улучшении качества жизни.

Интересно отметить, что у данной пациентки на фоне длительного приема розувастатина 10 мг/сут с достижением уровня ОХС/ЛПНП 3,84/1,9 ммоль/л удалось увеличить толерантность к нагрузкам и замедлить прогрессирование каротидного атеросклероза.

Таблица 7. Цели лечения больных сахарным диабетом 2 типа [9]

| Показатель | Цель |
|--|--|
| HbA1c, % | ≤6,5 |
| Глюкоза плазмы натощак / постприандиальная, ммоль/л (мг/дл) | <6 (110) <7,5 (135) |
| АД, мм рт.ст. | ≤130/80 |
| Общий холестерин, ммоль/л (мг/дл) | <4,5 (175) ≤4,0 (155) если возможно |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л (мг/дл) | <2,5 (100) ≤2,0 (80) если возможно |

Возможность замедления атеросклероза сонных артерий подтверждена в исследовании METEOR [12], проводившемся у больных с низким кардиоваскулярным риском в течение 24 мес, в котором прием 40 мг розувастатина приводил к уменьшению толщины КИМ (рис. 2).

В исследовании ORION [13] обнаружено уменьшение количества «опасных» бляшек в сонных артериях более чем на 40% при приеме розувастатина в разных дозировках (5-40 мг) на протяжении двух лет по данным ядерно-магнитно-резонансной спектроскопии (ЯМР) и ультразвукового исследования у больных с высоким уровнем ХС и бессимптомным течением заболевания [1, 2].

Уменьшение объема бляшки в каротидном бассейне при лечении розувастатином подтверждено и в исследовании COSMOS у японских пациентов с гиперхолестеринемией при разной дозировке препарата [14].

Комплексная медикаментозная терапия стабильно протекающей ИБС, в которую обязательно входят статины, является альтернативой баллонной ангиопластике

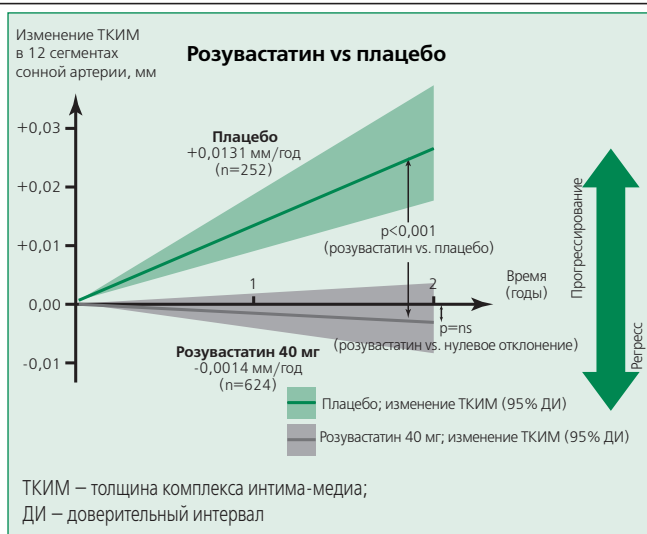


Рисунок 2. Изменение максимальной толщины комплекса интима-медиа в 12 сегментах сонных артерий [12]

(БАП) со стентированием у данной категории пациентов, что подтверждено в исследовании COURAGE [15] и нашими всеми клиническими случаями.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИБС, вопрос о необходимости процедур реваскуляризации миокарда решает лечащий врач, ориентируясь, в первую очередь, на риск осложнений ИБС у конкретного пациента, а вовсе не на анатомические особенности поражения коронарных артерий [16]. В исследовании COURAGE [15] четко продемонстрировано отсутствие положительного влияния коронарной БАП (снижение риска смерти, а также частоты развития ИМ и других тяжелых осложнений ССЗ) в дополнение к оптимальной консервативной терапии по сравнению с изолированным применением последней на прогноз жизни больных стабильно протекающей ИБС (рис. 3).

Таблица 8. Современные регрессионные исследования [19]

| Исследование | Метод | Первичная КТ | Результаты |
|--|-------------|---|--|
| REVERSAL (n=508) Аторвастатин 80 мг | ВСУЗИ | Δ% объема атеромы в коронарных артериях | Стабилизация коронарного атеросклероза |
| ASTEROID (n=508) Розувастатин 40 мг | ВСУЗИ и ККА | Δ% объема атеромы в коронарных артериях | Регрессия коронарного атеросклероза у 64-78% пациентов |
| METEOR (n=840) Розувастатин 40 мг | УЗДГ | Δ% ТКИМ | Тенденция к регрессии ТКИМ |
| ORION (n=39) Розувастатин 5 мг против 40 мг | ЯМР | Δ% объема атеромы в сонных артериях | Снижение количества опасных бляшек на 41% |
| ENHANCE (n=720) Симвастатин 80 мг / Эзетимиб 10 мг против Симвастатин 80 мг | УЗДГ | Δ% ТКИМ | Нет достоверной разницы |

ВСУЗИ – внутрисосудистое УЗИ; ККА – количественная коронарная ангиография; УЗДГ – ультразвуковая доплерография;
ЯМР – ядерно-магнитный резонанс; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

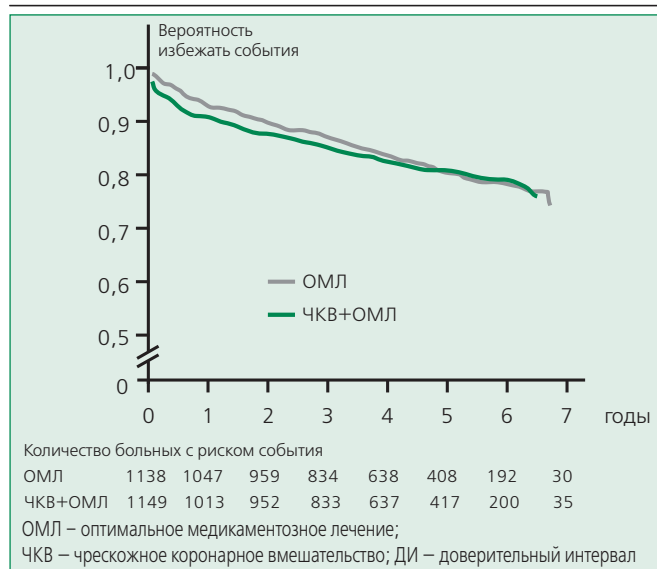


Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера: вероятность избежать смерти от любых причин и нефатального инфаркта миокарда [15]

4,6-летнее отношение рисков смерти от любых причин и нефатального инфаркта для двух стратегий лечения 1,05; 95% ДИ (0,87-1,27) $p=0,62$

Таким образом, с позиций доказательной медицины, БАП надо делать лишь тогда, когда симптомы заболевания сохраняются на фоне максимальной медикаментозной терапии [17]. Однако в США (где число выполняемых чрескожных коронарных вмешательств составляет 1 500 000 процедур ежегодно) эту процедуру делают в противоречие существующим клиническим рекомендациям, что дало повод Yusuf S. настаивать на

закрытии 50% инвазивных лабораторий и перепрофилировании интервенционных кардиологов в плане использования лекарств (особенно статинов) и изменения образа жизни [18].

Из нижеперечисленных регрессионных исследований с применением различных статинов только розувастатин доказал возможность вызывать регресс коронарного атеросклероза (табл. 8).

Вышеперечисленные свойства розувастатина ставят его в первый ряд препаратов для пациентов высокого и очень высокого риска, где быстрое и эффективное снижение уровня проатерогенных липидов и выраженные плейотропные свойства позволяют достоверно снижать ближайший и отдаленный риск ССЗ и их осложнений. Более того, фармакоэкономические исследования показали, что затраты на снижение уровня ЛПНП на 1% розувастатином (Крестор, AstraZeneca) в 2-3 раза ниже, чем симвастатином и аторвастатином [20,21].

Заключение

Знание и соблюдение клинических рекомендаций дает практическим врачам возможность реально противостоять эпидемии ССЗ, в частности эффективно участвовать в первичной и вторичной профилактике атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Назначая препараты с доказанной эффективностью, например розувастатин, мы можем и добиваемся у наших пациентов в ежедневной клинической практике таких же результатов по улучшению сердечно-сосудистого прогноза и качества жизни, которые были получены в РКИ.

Литература

- Matusova E.I. Aggressive tactics of statin treatment in patients at high risk of cardiovascular events. *Serdtshe* 2008;7(6):349-356. Russian (Матусова Е.И. Агрессивная тактика лечения статинами больных с высоким риском сердечно-сосудистых событий. *Сердце* 2008;7(6):349-356).
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;6(6) Prilozhenie 3: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;6(6) Приложение 3: 1-32).
- Malay L.A., Sharykin B.V., Miroshnichenko A.N. et al. Statin treatment: myths and reality. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(3): 95-100. Russian (Малай Л.А., Шарыкин Б.В., Мирошниченко А.Н. и др. Мифы и реальность терапии статинами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(3): 95-100).
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13):1556-1565.
- Zateyshchikov D.A. Algorithm for use of statins. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2008;7:2-9. Russian (Затеищиков Д.А. Алгоритм назначения статинов. *Справочник поликлинического врача* 2008;7:2-9).
- Bubnova M.G. Statin therapy in atherosclerosis prevention: modern strategy and tactics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(3):94-102. Russian (Бубнова М.Г. Статины в профилактической терапии атеросклероза: современная стратегия и тактика назначения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(3):94-102).
- Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease (PROSPER) randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
- Kjekshus J., Dunselman P., Bliedskog M. et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(6): 357: 1059-69.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194(1):1-45.
- Maggiore A.P. SCOUT trial reports on the safety profile of sibutramine in patients with cardiovascular diseases. *Phys Sportsmed* 2009;37(3):95-7.
- Bylova N.A. Review of foreign publications. *Serdtshe* 2010; 9(2):128-132. Russian (Былова Н.А. Обзор зарубежных публикаций. *Сердце* 2010; 9(2):128-132).
- Crouse J.R. III, Grobbee D.E., O'Leary D.H. et al. Measuring effects on intima media thickness: an evaluation of rosuvastatin in subclinical atherosclerosis – the rationale and methodology of the METE-OR study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 231-238.
- Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., Kraiss L.W. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J* 2008; 155(3): 5841-5848.
- Takayama T., Hiro T., Yamagishi M. et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 2009;73(11):2110-7.
- Boden W., O'Rourke R., Teo K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1-14.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:2375-414.
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Could evidence-based medicine results be reproduced in real-world clinical practice? *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(3):4-7. Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П. Возможно ли воспроизвести достижения доказательной медицины в реальной клинической практике? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(3):4-7).
- Martsevich S.Yu. News of the Congress of the American Heart Association. *Rational Pharmacother Card* 2007;5:39-44. Russian (Марцевич С.Ю. Новости конгресса Американской кардиологической ассоциации. *РФК* 2007; 3(5): 121-2).
- Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J* 2008;155(3):584.e1-8.
- Palmer S.J., Brady A.J., Ratcliffe A.E. The cost-effectiveness of a new statin (rosuvastatin) in the UK NHS. *Int J Clin Pract* 2003; 57(9): 792-800.
- Benner J.S., Smith T.W., Klingman D. et al. Cost-effectiveness of rosuvastatin compared with other statins from a managed care perspective. *Value Health*. 2005; 8(6): 618-628.

Поступила 21.04.2010
Принята в печать 09.11.2010