



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2018 | № 5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



репринтное издание

НЕ ДО КОНЦА ОСОЗНАННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

КАРДИОЛОГИЯ

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ¹, д.м.н., профессор, М.В. ГОЛШМИД¹, к.м.н., И.М. КУЗЬМИНА², к.м.н., Н.Г. БЕНДИЛИАНИ³, д.м.н.

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

³ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва

НЕ ДО КОНЦА ОСОЗНАННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В статье обсуждаются новые возможности снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у широкого круга лиц с целью первичной и вторичной профилактики. Приводятся данные наиболее важных клинических исследований, как рандомизированных, так и обсервационных, которые в ближайшее время могут стать основанием для пересмотра целевых и пороговых уровней холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови. Кроме того, рассматривается обоснованность более широкого применения комбинированных препаратов, содержащих статины и антиагреганты, с целью повышения приверженности к терапии в условиях вынужденной полифармакотерапии у широкого круга больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В последние годы в гиполипидемической терапии имеются две основные тенденции: 1) поиски уровня липидов в крови, и в первую очередь холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), при котором прекращается прогрессирование или отмечается регрессирование атеросклероза; 2) получение доказательств улучшения прогноза больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (ССЗ), при снижении концентрации ХС ЛПНП в крови до более низких уровней по сравнению с принятыми ранее.

В данной статье мы хотели напомнить о результатах наиболее важных исследований, которые отражают такие современные тенденции в липидологии.

Ключевые слова: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, розувастатин, ингибиторы PCSK9, аспирин.

S.R. GILYAREVSKY¹, MD, Prof., M.V. GOLSHMID¹, PhD in medicine, I.M. KUZMINA², PhD in medicine, N.G. BENDILIANI³, MD

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Sklifosofsky Research Institute for Emergency Care, Moscow

³ Bakulev National Medical Research Centre for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NOT FULLY INFORMED POSSIBILITIES FOR PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS

The article discusses new opportunities for reducing the risk of complications of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis in a wide range of people for the purposes of primary and secondary prevention. The article provides for the data of the most important clinical studies, both randomized and observational, which can become the basis for revising the target and threshold blood levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (CS) in the near future. In addition, the rationale for the wider use of combination drugs containing statins and antiplatelet agents is considered to increase adherence to therapy in conditions of induced polypharmacotherapy in a wide range of patients with cardiovascular diseases.

In recent years, lipid-lowering therapy has got two main trends: 1) determining the lipid levels in the blood, and especially low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, which stops progression or regression of atherosclerosis; 2) obtaining evidence on improvement of the prognosis for patients with cardiovascular diseases caused by atherosclerosis (CVDCA), with a decrease in the concentration of LDL-C in the blood to lower levels compared with those that were previously accepted.

In this article, we wanted to recall the results of the most important studies that reflect these modern trends in lipidology.

Keywords: prevention of cardiovascular diseases, rosuvastatin, PCSK9 inhibitors, aspirin.

РАЗВИВАЕТСЯ ЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗ ПРИ НОРМАЛЬНОМ УРОВНЕ ХС ЛПНП У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ В ОТСУТСТВИЕ ИЗВЕСТНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

Попытки ответить на вопрос о том, имеется ли субклинический атеросклероз у здоровых лиц среднего возраста в отсутствие известных факторов риска ССЗ, были приняты в ходе выполнения проспективного обсервационного исследования PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) [1], включавшего лиц без известных ФР

ССЗ. В исследование было включено 4184 участника, служащих Bank Santander Headquarters (Мадрид, Испания), в возрасте 40–54 лет. У 1779 участников отсутствовали известные факторы риска (средний возраст $45 \pm 4,1$ года; 50,3% женщины); причем у части участников ($n = 740$) уровень ФР считался оптимальным (АД менее 120/80 мм рт. ст., концентрация общего ХС менее 5,18 ммоль/л, уровень глюкозы в крови натощак менее 5,6 ммоль/л и уровень гликированного гемоглобина менее 5,7 ммоль/л).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что распространенность субклинического атеросклероза

(наличие признаков атеросклеротических бляшек или кальцификации коронарных артерий) достигала 49,7%. Причем в такой подгруппе такие факторы, как мужской пол, возраст и концентрация, были независимо связаны как с наличием, так и распространенностью атеросклероза в подгруппе лиц, не имеющих известных факторов риска, и в подгруппе лиц с оптимальной выраженностью факторов риска. Так, при увеличении концентрации ХС ЛПНП на каждые 0,26 ммоль/л ОШ у лиц без известных ФР и лиц с оптимальной выраженностью ФР составляло 1,14 и 1,18 соответственно. Причем с увеличением концентрации ХС ЛПНП отмечалось линейное и статистически значимое увеличение распространенности атеросклероза, частота которого составляла 11% в подгруппе лиц с уровнем ХС ЛПНП от 1,55 до 1,81 ммоль/л и 64% в подгруппе лиц с уровнем ХС ЛПНП от 3,9 до 1,81 ммоль/л ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты данного исследования позволяют предположить, что атеросклероз развивается у лиц среднего возраста в отсутствие известных ФР даже при уровнях ХС ЛПНП, которые в настоящее время считаются нормальными или оптимальными. Это следует учитывать при обсуждении подходов к так называемой изначальной профилактике («primordial prevention») ССЗ, при которой воздействуют не только на риск развития осложнений ССЗ, но и на ФР развития таких осложнений.

Учитывая имеющиеся данные, вряд ли можно решить проблему первичной профилактики и тем более изначальной профилактики только с помощью вмешательств, направленных на изменение образа жизни.

Результаты обсервационного исследования, выполненного в Швеции [2], в которое был включен 20 721 мужчина (возраст от 45 до 79 лет) в отсутствие указаний в анамнезе на рак, ССЗ, сахарный диабет или артериальную гипертензию и в отсутствие повышенного уровня ХС в крови, свидетельствовали о возможности снижения относительного риска развития (ОР) инфаркта миокарда в течение 12 лет наблюдения на 86% (ОР = 0,14 при 95% ДИ от 0,04 до 0,43) при наличии 5 факторов, определяющих низкий риск развития такого исхода. Однако все 5 факторов низкого риска (здоровое питание, умеренное потребление алкоголя от 10 до 30 г/день, отсутствие курения, достаточный уровень физической активности – ходьба или езда на велосипеде не менее 40 мин в день и более интенсивные нагрузки в течение не менее 1 часа 1 раз в неделю, окружность талии менее 95 см) выявлялись лишь у 1% мужчин.

ПРОБЛЕМА ВЫЯВЛЕНИЯ ГРУППЫ ЛИЦ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА, У КОТОРЫХ ОЦЕНКА ПО ИЗВЕСТНЫМ ШКАЛАМ НЕ ПОЗВОЛЯЕТ НАЗНАЧИТЬ СТАТИНЫ

Прогнозирование риска развития осложнений ССЗОА представляет сложную задачу, и большинство калькуляторов риска не могут выявить молодых лиц с высоким риском развития ССЗОА. Недооценка риска развития ССЗ

у молодых лиц ограничивает возможность снижения риска развития ИМ в такой популяции.

Ретроспективный регистр YOUNG-MI включал 2 когорты больных, которые перенесли ИМ в возрасте ≤ 50 лет и наблюдались в 2 крупных академических центрах [3]. ИМ 1-го типа подтверждался врачами. Риск рассчитывали с помощью общей шкалы оценки риска для когорты (Pooled cohort risk equations) на основании данных, которые были доступны до развития ИМ и в момент обращения за медицинской помощью. Характеристики 1685 больных соответствовали критериям включения. 210 (12,5%) больных до развития ИМ принимали статины, и данные о них были исключены из анализа. Из оставшихся 1475 больных (медиана возраста 45 лет) 20% составляли женщины и у 57% больных был ИМ с подъемом сегмента ST. Хотя бы 1 фактор риска выявлялся у 83% больных.

Атеросклероз развивается у лиц среднего возраста в отсутствие известных ФР даже при уровнях ХС ЛПНП, которые в настоящее время считаются нормальными или оптимальными

Медиана риска развития осложнений ССЗОА в течение 10 лет, по данным оценки с помощью шкалы риска развития ССЗОА, в течение 10 лет составляла лишь 4,8% (межквартильный диапазон – МКД от 2,8 до 8,0%). У 72% больных риск осложнений ССЗОА был $< 7,5\%$, по данным оценки с помощью такой шкалы, т.е. был ниже порогового уровня для назначения статинов с целью первичной профилактики. В то же время хотя бы 1 ФР развития осложнений ССЗОА отмечался у 80,3% больных.

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ С ЦЕЛЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И ОЧЕНЬ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

В целом в мире существенно увеличивается доля лиц старше 65 лет [4]. У лиц 65 лет предполагаемая продолжительность жизни в экономически развитых странах составляет > 20 лет у женщин и > 17 лет у мужчин [5]. Распространенность КБС в США к 2030 г. увеличится на 40% (≈ 5 млн человек) только за счет изменения демографии. Это приведет к увеличению прямых затрат на 198% (≈ 70 млрд долл.). Такие данные должны служить основанием для увеличения доли здоровых лиц пожилого возраста [6, 7]. В настоящее время клинические рекомендации по применению статинов с целью первичной профилактики в целом не основаны на строгих научных доказательствах, но в большинстве из них с классом рекомендаций I или IIa считается обоснованным использование препаратов, относящихся к такому классу, у большинства лиц 65 лет [8–12]. Следует отметить, что клинические рекомендации существенно варьируют по представлению тактики оценки риска развития осложнений ССЗОА у лиц старше 65 лет, результаты которой могут

стать основанием для применения статинов с целью первичной профилактики. Так, в европейских рекомендациях возможность оценки риска ограничена возрастом 65 лет, в американских – 75 годами и в рекомендациях, принятых в Соединенном Королевстве, – 85 годами.

Более определенный ответ на вопрос о тактике применения статинов с целью первичной профилактики у лиц пожилого возраста может быть получен в ходе выполнения крупного ($n = 18\,000$) РКИ STAREE (STatin Therapy for Reducing Events in the Elderly). Цель данного исследования состоит в проверке гипотезы о том, приведет ли прием статина по сравнению с плацебо к увеличению выживаемости в целом и выживаемости без инвалидности у здоровых лиц пожилого возраста (70 лет и старше). Окончание исследования предполагается в декабре 2022 г.

НОВЫЙ ЭТАП УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Имеются результаты 3 крупных РКИ, которые свидетельствуют о том, что дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП приводит к статистически значимому улучшению прогноза. Остановимся коротко на результатах таких принципиальных исследований.

Результаты исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [13] свидетельствовали о том, что добавление к терапии статином эзетимиба (гиполипидемического препарата, не относящегося к классу статинов, который снижает абсорбции ХС в желудочно-кишечном тракте) приводит к снижению концентрации в крови ХС ЛПНП примерно на 24%, а также к небольшому, но статистически значимому снижению на 2% риска развития осложнений ССЗ, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития тяжелых осложнений ИБС или несмертельного инсульта (отношение риска 0,936 при 95% ДИ от 0,89 до 0,99; $p = 0,016$).

Результаты исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) [14] по оценке влияния применения эволокумаба на риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ССЗ подтвердили гипотезу о том, что подавление PCSK9 с помощью эволокумаба в дополнение к базовой терапии статинами приводит к снижению концентрации ХС ЛПНП до уровня, медиана которого составляла 0,78 ммоль/л, а также к снижению риска развития осложнений ССЗ. Такие данные свидетельствуют о том, что у больных с ССЗ, обусловленных атеросклерозом, имеются преимущества снижения ХС ЛПНП до более низких уровней по сравнению с рекомендуемыми в настоящее время.

Более того, совсем недавно (10 марта 2018 г.) были доложены результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES, цель которого состояла в оценке влияния применения алирокумаба по сравнению с плацебо в

течение более 5 лет на риск развития осложнений ССЗ почти у 18 000 больных, которые в течение 52 нед. до включения были госпитализированы по поводу острого коронарного синдрома. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что добавление к интенсивному режиму приема статинов ингибитора PCSK9 алирокумаба приводит к статистически значимому снижению относительного риска развития осложнений заболевания сердца на 15% (отношение риска 0,85 при 95% ДИ от 0,78 до 0,934; $p = 0,0003$), т. е. к снижению основного показателя.

Результаты 3 крупных РКИ свидетельствуют о том, что дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП приводит к статистически значимому улучшению прогноза

Такие данные уже стали основанием для изменения целевых уровней ХС ЛПНП, по крайней мере для лиц, имеющих крайне высокий риск развития осложнений ССЗ/ОА. Обоснованность таких изменений подтверждается и результатами исследования ODYSSEY OUTCOMES. В рекомендациях Американского общества клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов [15] приняты новые целевые уровни ХС ЛПНП у лиц с «крайне высоким риском» развития осложнений ССЗ. В этом документе, посвященном тактике лечения дислипидемии и подходам к профилактике ССЗ, указано, что у лиц с «крайне высоким риском» развития осложнений ССЗ (т. е. при наличии прогрессирующего ССЗ, обусловленного атеросклерозом, включая нестабильную стенокардию, несмотря на достижение концентрации ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л; при наличии диагностированного ССЗ у больного с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, соответствующей 3 или 4 стадии, или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, а также в случае семейного анамнеза преждевременного развития ССЗ, обусловленного атеросклерозом в возрасте моложе 55 и 65 лет у мужчин и женщин, соответственно) целевой уровень ХС ЛПНП в крови должен быть менее 1,4 ммоль/л. Нельзя исключить, что в новых вариантах рекомендаций других обществ также будет учтена возможность снижения концентрации ХС ЛПНП в крови до более низкого уровня по сравнению с рекомендуемым в настоящее время. Сходное снижение целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,5 ммоль/л) недавно было принято и в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза VI пересмотра [16].

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ PCSK9 И ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

Следует отметить, что ингибиторы PCSK9 – существенно более дорогие препараты по сравнению со статинами

и эзетимибом. Подсчитано, что стоимость терапии алирокумабом и эволокумабом достигает 14 000–14 600 долларов США в год [17]. Результаты расчетов, выполненных на основании данных, полученных в ходе выполнения исследования US Department of Veterans Affairs, указывают на то, что только в США при лечении ингибитором PCSK9 154 823 больных, характеристики которых соответствуют критериям включения в исследование FOURIER, потребуются дополнительные затраты в 2,08 млрд долларов США [18]. Если предположить, что все больные будут переносить прием максимальной дозы статина (при необходимости в сочетании с эзетимибом) и степень соблюдения такого режима терапии будет высокой, то стоимость лечения больных с ССЗОА и концентрацией ХС ЛПНП в крови более 1,8 ммоль/л будет меньше и составит около 1 млрд долларов США.

В случае гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии добавление к терапии статином ингибитора PCSK9 позволит только в США предотвратить около 300 000 тяжелых осложнений ССЗ, смерть от осложнений ССЗ, несмертельные инфаркты миокарда и инсульты, но стоимость одного года жизни с абсолютным качеством (quality-adjusted life-year gained – QALY) будет достигать 500 000 долларов США при сравнении с сочетанной терапией статином и эзетимибом [19, 20]. При ССЗОА сочетанное применение ингибиторов PCSK9 и статинов позволит предотвратить 4,3 млн тяжелых осложнений ССЗ при стоимости 1 QALY 414 000 долларов США по сравнению с сочетанным применением статина и эзетимиба. Было подсчитано, что для того, чтобы экономическая эффективность достигла порогового уровня стоимости 1 QALY в 100 000 долларов США, стоимость ингибиторов PCSK9 в год на 1 больного должна быть снижена с текущей цены примерно 14 000 долларов США до 4500 долларов США. Несмотря на прогнозируемое снижение затрат на лечение ССЗ в США примерно на 29 млрд долларов за счет использования ингибиторов PCSK9, предполагаемые затраты на препараты такого класса могут возрасти до 600 млрд долларов. Такие расчеты особенно привлекают внимание с учетом данных о том, что начало применения статинов у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ в случае переносимости терапии приведет к уменьшению на 12 млрд затрат на лечение ССЗ [21].

Прогнозирование риска развития осложнений ССЗОА представляет сложную задачу, и большинство калькуляторов риска не могут выявить молодых лиц с высоким риском развития ССЗОА. Недооценка риска развития ССЗ у молодых лиц ограничивает возможность снижения риска развития ИМ в такой популяции

Анализ экономической эффективности применения ингибиторов PCSK9 также был выполнен в Институте клинических и экономических обзоров США (Institute for Clinical and Economic Review – ICER). Полученные резуль-

таты оказались сходными и свидетельствовали о том, что экономическая эффективность терапии ингибиторами PCSK9 при лечении больных как с семейной гиперхолестеринемией, так и ССЗОА будет соответствовать стоимости 1 QALY 500 000 долларов США [22, 23]. Было подсчитано, что для предотвращения 1 тяжелого осложнения ССЗ ингибитор PCSK9 необходимо в течение 5 лет применять у 28 больных.

Учитывая высокую стоимость ингибиторов PCSK9, до решения вопроса о назначении препаратов, относящихся к такому классу, в большинстве случаев в первую очередь следует попытаться оптимизировать образ жизни больного, а также назначить статин в максимальной переносимой дозе и при необходимости добавить к терапии эзетимиб, повторно оценив уровень липидов в крови через 3 мес.

В настоящее время к интенсивным режимам применения статинов относят прием розувастатина по 20–40 мг или аторвастатина по 40–80 мг/сут

В таких условиях вновь становится актуальным выбор статина, который бы обеспечивал наиболее интенсивный режим терапии при удовлетворительной его переносимости. Напомню, что в настоящее время к интенсивным режимам применения статинов относят прием розувастатина по 20–40 мг или аторвастатина по 40–80 мг/сут.

Недавно был выполнен анализ для ответа на вопрос, у какого числа больных с ССЗОА в США можно добиться целевого уровня ХС ЛПНП в крови только за счет оптимизации терапии статинами [24]. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что в настоящее время в США лишь 51% больных с ССЗОА применяют статины, а частота достижения у таких больных целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л не превышает 25%. Результаты расчетов, выполненных авторами данного исследования, свидетельствовали о том, что только за счет оптимизации терапии статинами можно достичь целевого уровня ХС ЛПНП у 67% больных, еще у 19% потребуются сочетание статина с эзетимибом и только у 14% больных для достижения указанной цели может быть необходимым добавление ингибитора PCSK9.

Таким образом, и в современных условиях у большинства больных с ССЗОА можно добиться снижения концентрации ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л только за счет оптимизации терапии статином. В последующем если будут широко приняты новые, более низкие целевые уровни ХС ЛПНП в крови все равно применение интенсивного режима терапии статином останется базовой гиполипидемической терапией, к которой будут добавлять гиполипидемические средства, относящиеся к другим классам.

Напомним, что успешная доказательная история применения статинов в клинической практике началась с подтверждения в ходе выполнения исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [25] гипотезы

о том, что прием достаточно небольшой дозы статина по сравнению с плацебо приводит к улучшению прогноза больных со стабильным течением коронарной болезни сердца. В дальнейшем эффективность применения статинов с целью первичной профилактики была доказана у широкого круга больных с разным исходным уровнем ХС ЛПНП, а также как относительно высоким, так и низким риском развития осложнений ССЗ. Так, в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) прием розувастатина по 20 мг/сут у здоровых людей среднего и пожилого возраста с нормальным уровнем ХС ЛПНП в крови, но повышенной концентрацией С-реактивного белка в крови приводил к статистически значимому снижению относительного риска развития тяжелых осложнений ССЗ на 44%, а также к снижению общей смертности на 20% [26]. Наконец, в ходе выполнения исследования HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 3) [27] была подтверждена эффективность снижения концентрации холестерина в крови у лиц без ССЗ и средним риском развития осложнений ССЗ. Результаты данного исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина (по 10 мг/сут) сопровождался статистически значимо менее высокой частотой развития осложнений ССЗ по сравнению с приемом плацебо к таким препаратам у лиц со средним риском развития осложнений ССЗ, если при включении в исследование ССЗ у этих лиц отсутствовали.

ОБОСНОВАННОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИЕМА АСПИРИНА И СТАТИНА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА

Обоснованность создания комбинированных препаратов, позволяющих уменьшить число принимаемых таблеток, становится особенно очевидной в современных условиях, когда у достаточно широкого круга больных с ССЗ требуется назначение все большего числа лекарственных средств для удовлетворения критериев «оптимальной лекарственной терапии». Польза такой тактики принята большинством экспертов и не требует дополнительной научной аргументации. Для примера можно привести данные, полученные в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) по оценке эффективности длительного применения более активной антитромботической терапии у больных с ССЗ. К таким исследованиям в первую очередь следует отнести РКИ ATLAS ACS 2 – TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2 – Thrombolysis in Myocardial Infarction 51) [28] и исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [29]. Результаты РКИ ATLAS ACS 2 – TIMI 51 свидетельствовали об эффективности добавления ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки к стандартной 2-компонентной терапии аспирином и клопидогрелом у больных, перенесших острый коронар-

ный синдром, а исследования COMPASS – об эффективности добавления ривароксабана в такой же дозе к аспирину у больных со стабильным течением ССЗ (коронарная болезнь сердца и/или заболевания периферических артерий). Очевидно, что в обоих случаях больные должны принимать не только аспирин, но и эффективный статин, позволяющий обеспечивать интенсивный режим гиполипидемической терапии. Причем среди таких статинов розувастатин занимает главное место в связи с его мощностью и лучшей переносимостью. Так что возможность сократить число принимаемых таблеток в таких случаях становится принципиальной и делает обоснованным использование комбинированного препарата, содержащего аспирин и розувастатин.

В последнее время увеличиваются возможности профилактики осложнений ССЗ как за счет повышения доступности эффективных статинов, так и создания комбинированных препаратов, содержащих статины и антиагрегант

Следует отметить, что если обоснованность приема аспирина с целью вторичной профилактики не вызывает сомнений, то по поводу первичной профилактики мнение экспертов не столь однозначно. Причем в последнее время при решении вопроса о назначении аспирина с такой целью учитывают не только риск развития осложнений ССЗ, но и риск развития рака прямой и толстой кишки [30]. В случае использования аспирина с целью первичной профилактики возможность использования комбинированного препарата, содержащего аспирин и розувастатин, представляется особенно важной, так как пороговый риск, при котором показано назначение розувастатина, практически всегда ниже, чем назначения для аспирина (расчетный риск осложнения ССЗ в течение 10 лет для аспирина не менее 10–20%, а для статина не менее 5–7,5%). То есть практически всегда, когда имеются показания для приема аспирина с целью первичной профилактики, имеются показания и для приема статина.

Более определенно роль приема аспирина с целью первичной профилактики будет уточнена после получения результатов нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ: ARRIVE (Aspirin to reduce risk of initial vascular event), ASPREE (Aspirin in reducing events in the elderly), ASCEND (A study of cardiovascular events in diabetes) и открытого РКИ: ACCEPT-D (Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular event prevention trial in diabetes).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нескольких недавно выполненных РКИ и обсервационных исследований становятся основанием для изменения целевых и пороговых уровней ХС ЛПНП. В то же время имеется ряд

нерешенных проблем назначения гиполипидемических средств, в первую очередь статинов, у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ. К таким лицам можно отнести молодых людей с высоким риском развития инфаркта миокарда, у которых по результатам оценки с помощью общепринятых шкал оценки риска отсутствуют формальные показания к назначению статинов. Не решена и проблема оптимизации тактики применения статинов у лиц пожилого и очень пожилого возраста. Решение таких проблем представляется очень важным. Также в последнее время увеличиваются возможности профилактики осложнений ССЗ как за счет повышения

доступности эффективных статинов, так и создания комбинированных препаратов, содержащих статины и антиагрегант. В 2018 г. в России зарегистрирован новый комбинированный препарат ацетилсалициловой кислоты и розувастатина фармацевтической компании «Эгис» под названием Розулип АСА. Появление фиксированной комбинации, безусловно, позволит повысить приверженность к терапии в условиях вынужденной полифармакотерапии у широкого круга больных с ССЗ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70: 2979-2991. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.024.
2. Akesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1299-1306. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1190.
3. Singh A, Collins BL, Gupta A, et al. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2018 Jan 23, 71(3): 292-302. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007.
4. Fuster V. Changing demographics: a new approach to global health care due to the aging population. *J Am Coll Cardiol* 2017, 69: 3002-3005.
5. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, et al. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*, 2017, 389: 1323-35.
6. Odden MC, Coxson PG, Moran A, et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med*, 2011, 124: 827-833.
7. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 933-944.
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2889-2934.
9. National Clinical Guideline Centre. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), July 2014.
10. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*, 2016, 32: 1263-1282.
11. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2016, 316: 1997-2007.
12. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2999-3058.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387-2397.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1713-1722.
15. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*, 2017, 23(Suppl 2): 1-87.
16. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотра. М., 2017. / Ezhov MV, Sergienko IV, Kukharchuk VV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines VI revision. Moscow 2017.
17. Smith SC Jr. Defining Potential Use of Nonstatin Therapies to Lower Blood Cholesterol Levels. *JAMA Cardiol*, 2017 Aug 2. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2290. [Epub ahead of print]
18. Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V, et al. Estimation of eligibility for PCSK9 inhibitors and associated costs based on the FOURIER trial: insights from the Department of Veterans Affairs. *Circulation*, 2017, 135: 2572-2574.
19. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*, 2016, 316: 743-753.
20. Kazi DS, Moran AE, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy-reply. *JAMA*, 2016, 316: 2152.
21. Svatikova A., Kopecky S.L. Cholesterol Management in the Era of PCSK9 Inhibitors. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19: 83.
22. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on performance measures and task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2304-2322.
23. Tice JA, Kazi DS, Pearson SD. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors for treatment of high cholesterol levels: effectiveness and value. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 107-108.
24. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, et al. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*, 2017, 2: 959-966.
25. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383-1389.
26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207.
27. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *NEJM*, 2016, 374: 2032-2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
28. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366: 9-19.
29. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *NEJM*, 2017, 377: 1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
30. Capodanno D., Angiolillo DJ. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation*, 2016, 134: 1579-1594.



ацетилсалициловая кислота+розувастатин

Единственная в России
комбинация розувастатина
и ацетилсалициловой
кислоты¹



⚓ Антиагрегантный и гиполипидемический эффекты в одной капсуле²

⚓ Профилактика повторного инфаркта миокарда или инсульта²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® АСА

Регистрационное удостоверение: ЛП-004546. **Торговое название препарата:** Розулип® АСА. **Международное непатентованное название:** ацетилсалициловая кислота+розувастатин. **Лекарственная форма:** капсулы с модифицированным высвобождением. **Фармакотерапевтическая группа:** Гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + антиагрегантное средство). **Показания к применению:** Вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, и профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. Розулип® АСА показан для применения у пациентов, которые ранее получали ацетилсалициловую кислоту и розувастатин в таких же дозах. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к розувастатину, АСК, вспомогательным веществам в составе препарата и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой к-ты (АСК); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетание применения с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; детский и подростковый возраст (до 18 лет); тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA; миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, а также отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией. **Побочные действия:** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: имеются сообщения о случаях появления головокружения, головной боли. **Нарушения со стороны ЖКТ, печени и желчевыводящих путей.** Часто: тошнота, боли в животе, запор. **Нарушения со стороны эндокринной системы.** Часто: сахарный диабет 2-го типа. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.** Часто: миалгия. **Общие расстройства и нарушения в месте введения.** Часто: астения. Для ознакомления со всеми побочными действиями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.** Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией. **Код АТХ:** C10BX05. **Срок годности:** 3 года.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Государственный реестр лекарственных средств (на 25.02.2018)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Розулип® АСА.

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ