# Консенсус Совета экспертов

## Национального общества по изучению атеросклероза (НОА); Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

# Место низких доз статинов в современной клинической практике

**Состав Совета экспертов: проф. Д.М.Аронов (Москва), проф. М.Г.Бубнова (Москва), проф. А.С.Галявич (Казань), проф. С.Р.Гиляревский (Москва), проф. В.С.Гуревич (Санкт-Петербург), проф. Ю.А.Карпов (Москва), проф. В.О.Константинов (Санкт-Петербург), проф., чл.-кор. РАМН В.В.Кухарчук (Москва), д-р мед. наук А.В.Сусеков (Москва).**

**Рабочая группа по подготовке текста заключения Консенсуса Совета экспертов к публикации: проф. М.Г.Бубнова, проф. Ю.А.Карпов, чл.-кор. РАМН В.В.Кухарчук.**

## The consensus of the Board of Experts

of the National Atherosclerosis Society (NAS) and the Russian Society of Cardiac Somatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosSCR)

## Place of low-dose statins in current clinical practice

**Members of the Board of Experts: Prof. D.M.Aronov (Moscow); Prof. M.G.Bubnova (Moscow), Prof. A.S.Galyavich (Kazan), Prof. S.R.Gilyarevsky (Moscow), Prof. V.S.Gurevich (Saint Petersburg), Prof. Yu.A.Karpov (Moscow), Prof. V.O.Konstantinov (Saint Petersburg), Prof. V.V.Kukharchuk, Corr. Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow), A.V.Susekov, MD (Moscow).**

**Working Group for Preparing of the Text of the Consensus of the Board of Experts for Publication: Prof. M.G.Bubnova, Prof. Yu.A.Karpov, Prof. V.V.Kukharchuk, Corr. Member of the Russian Academy of Medical Sciences**

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), наиболее распространенным из которых является ишемическая болезнь сердца (ИБС), – основная причина смерти людей среднего и пожилого возраста в большинстве стран Европы [1]. В Российской Федерации (РФ) 31,3 млн пациентов с ССЗ, из них 7,16 млн страдают ИБС [2]. По данным эпидемиологических исследований, ведущую роль в развитии атеросклероза и клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом (ИБС, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, мозгового инсульта и т.д.), играет повышение в крови уровней общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Тесная связь гиперхолестеринемии (ГХС) с высоким риском развития ССЗ была установлена в разных популяциях и во многих странах мира [3–5]. Результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований с включением более 170 тыс. пациентов, который был выполнен членами объединенной группы исследователей гипохолестеринемической терапии (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration), показал, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л (~40 мг/дл) сопровождается снижением частоты развития осложнений ССЗ и смертности от ССЗ на 22%, риска смерти от всех причин на 10% и развития инсульта на 17% [6].

Современные Российские (ВНОК/НОА, 2009) и Европейские (EAS/ESC, 2011) рекомендации рассматривают снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови в качестве главной цели (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) терапии, направленной на коррекцию атерогенных гипер- и дислипидемий (ГЛП и ДЛП), снижение риска сердечно-сосудистых (СС) событий и замедление прогрессирования атеросклероза. Уровень общего ХС как цель терапии должен применяться только в случае невозможности анализа липопротеидных фракций плазмы крови (EAS/ESC, 2011, IIa A).

В настоящее время для первичной и вторичной профилактики ССЗ наиболее часто применяют ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-(ГМГ-КоА)-редуктазы – статины. Имеются убедительные доказательства их эффективности по снижению риска ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Статины хорошо переносятся и редко вызывают побочные явления и осложнения [7–10].

Метаанализ результатов исследований по первичной профилактике ССЗ показал, что применение статинов приводит к уменьшению случаев смерти от всех причин на 7–12%, основных коронарных – на 15–30% и других ССЗ – на 11–19%. В исследовании по первичной профилактике WOSCOPS у пациентов, получавших правастатин, через 10 лет после его завершения было обнаружено достоверное снижение риска смерти от всех причин на 12% и от СС причин на 19%. В исследовании JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) с участием 17 802 пациентов розувастатин статистически значимо снижал относительный риск развития СС осложнений на 44% ($p$<0,001) [11]. Иными словами, результаты клинических исследований оправдывают назначение статинов с целью первичной профилактики ССЗ.

В настоящее время требования к целевому уровню ХС ЛПНП ужесточились. Достижение очень низких значений этого липидного показателя требует применения статинов в более высоких дозировках, что, в свою очередь, ставит на повестку дня вопрос о безопасности долгосрочной липидснижающей терапии в высоких дозах [12]. Известно, что частота побочных эффектов зависит от дозы гиполипидемического препарата [13]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) рекомендовало ограничить применение симвастатина в дозе 80 мг, после того как в исследовании SEARCH нашли сравнительно высокую частоту миопатий и рабдомиолиза. 28 февраля 2012 г. FDA потребовала внести поправки в описание препаратов группы статинов, касающиеся главным образом безопасности их применения в отношении повышения риска развития миопатий/рабдомиолиза и сахарного диабета (СД)/гипергликемии [14]. Сегодня в контексте применения статинов и их доз в первичной и вторичной профилактике крайне важно найти баланс соотношения польза–риск–стоимость.

## Реальная клиническая практика

В России частота назначений статинов, а также приверженность этой терапии у пациентов с ГЛП при любой величине СС риска крайне низкая. Статины или не назначаются совсем, или назначаются курсами (только 39,8% пациентов постоянно принимают статины, по данным Российского исследования ЭФФОРТ) [15]. В реальной практике часто применяются низкие дозы статинов даже у больных высокого СС риска. По данным Российского исследования ПЕРСПЕКТИВА, у пациентов с ИБС среднесуточная доза симвастатина составила 18,5 мг, аторвастатина – 14,2 мг и розувастатина – 12,3 мг [16].

Итогом назначения врачами низких доз статинов в клинической практике является недостаточная эффективность лечения. Пациенты с ИБС достигают рекомендуемого (EAS/ESC, 2011) целевого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) в 4% случаев (ПЕРСПЕКТИВА, 2010). В исследовании по первичной профилактике EURIKA целевое значение общего ХС<5,0 ммоль и ХС ЛПНП<3,0 ммоль/л достигали только 24,3% пациентов. Обращает на себя внимание и непродолжительность терапии статинами в России. Так, по данным исследования ЭФФОРТ, статины принимали до 1 года 30%, до 5 лет – 27% и более 5 лет – только 7% пациентов. Основными причинами такой низкой приверженности терапии статинами (по данным опроса врачей и пациентов в российских исследованиях ПОРА и ЭФФОРТ) являются боязнь развития побочных эффектов и отсутствие быстрого клинического эффекта от терапии (на это указывает каждый десятый пациент).

Клиническая практика в РФ требует дифференцированного подхода к выбору статина и его дозы, но особенно остро стоит вопрос об использовании низкой дозы препарата. Так как доля применения низких доз статинов в России высока, то существует необходимость оптимизации лечения пациентов с ГЛП и определение групп пациентов, которым действительно достаточно назначения низких доз статинов.

Применение ряда статинов в низких дозах, например, больными высокого СС риска (ИБС, инсульт, периферический атеросклероз и т.д.), приводит к недостаточному снижению уровня ХС ЛПНП (до 25%) и недостижению его целевого уровня, что повышает остаточный (резидуальный) СС риск. При неадекватной терапии статинами частота повторного инфаркта миокарда и других осложнений может достигать 20–30%.

**Таблица 1. Процент снижения (от исходного) ХС ЛПНП, требуемый для достижения его целевого значения (адаптировано EAS/ESC, 2011)**

| Исходное значение ХС ЛПНП, ммоль/л | % снижения ХС ЛПНП для достижения целевых значений при разных категориях СС риска | | |
|---|---|---|---|
| | <1,8 ммоль/л | <2,5 ммоль/л | <3,0 ммоль/л |
| >6,2 | >70 | >60 | >55 |
| 5,2–6,2 | 65–70 | 50–60 | 40–55 |
| 4,4–5,2 | 60–65 | 40–50 | 30–45 |
| 3,9–4,4 | 55–60 | 35–40 | 25–30 |
| 3,4–3,9 | 45–55 | 25–35 | 10–25 |
| 2,9–3,4 | 35–45 | 10–25 | <10 |
| 2,3–2,9 | 22–35 | <10 | – |
| 1,8–2,3 | < 22 | | |

**Таблица 2. Снижение уровней ХС ЛПНП на фоне низких и средних доз статинов у пациентов с ГЛП (метаанализ, исследование VOYAGER [16])**

| Статин | | Снижение ХС ЛПНП, % |
|---|---|---|
| **Название** | **Доза, мг** | |
| Розувастатин | 5 | -39 |
| | 10 | -44 |
| Аторвастатин | 10 | -36 |
| | 20 | -41 |
| Симвастатин | 10 | -27 |
| | 20 | -33 |
| | 40 | -39 |

## Основные положения

**1. Стратегия гиполипидемического вмешательства с позиции общего СС риска и уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови.**

Врачей часто интересует вопрос: при каком уровне СС риска следует начинать проведение лечебно-профилактических мероприятий? Установить такой порог бывает непросто, поскольку все имеющиеся у человека факторы риска (например, уровень общего ХС) действуют непрерывно.

**Эксперты пришли к мнению**, которое совпадает с позицией, изложенной в Европейских рекомендациях по ДЛП 2011 г., что начало терапии статинами и ее интенсивность (выбор доз) зависят от исходной величины СС риска и уровня ХС ЛПНП. Пациентов с ИБС, ее эквивалентами, СД, сниженной скоростью клубочковой фильтрации почек относят к категории высокого и очень высокого СС риска. У пациентов без клинических проявлений ССЗ (первичная профилактика) величина СС риска в течение ближайших 10 лет определяется по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation for Disease Control).

**Эксперты считают**, что целевой уровень ХС ЛПНП, которого следует достичь в процессе проведения лечебных и профилактических мероприятий, зависит от категории СС риска конкретного пациента (с учетом рекомендаций EAS/ESC, 2011):

- <1,8 ммоль/л при очень высоком СС риске и/или снижение исходного уровня ХС ЛПНП на ⩾50% при невозможности достижения целевого значения (класс рекомендаций I, уровень доказательности А), общий ХС<4,0 ммоль/л;
- <2,5 ммоль/л при высоком СС риске (IIa, A), общий ХС<4,5 ммоль/л;
- <3,0 ммоль/л при умеренном СС риске (IIa, C), общий ХС<5,0 ммоль/л.

**Эксперты предлагают** следующий алгоритм назначения статинов в клинической практике:

1. Оценить общий СС риск у конкретного пациента.
2. Обсудить с пациентом возможные пути и особенности профилактики ССЗ.
3. Определить целевой уровень ХС ЛПНП в соответствии с категорией СС риска.
4. Подсчитать в процентах степень снижения ХС ЛПНП для достижения целевого значения по формуле:

   исходный уровень ХС ЛПНП – целевой уровень ХС ЛПНП/исходный уровень ХС ЛПНП×100

или воспользоваться табл. 1.

5. Выбрать статин и его стартовую дозу, которая обеспечит достижение целевого уровня ХС ЛПНП.
6. Учитывая вариабельность ответа на терапию статинами, при отсутствии или недостаточности гиполипидемического эффекта дозу следует титровать до достижения целевого уровня ХС ЛПНП.
7. Если монотерапия статинами в максимальной дозе не позволяет достичь цели, необходимо рассмотреть вопрос о назначении комбинированной терапии.
8. При выборе статина и его дозы следует учитывать пол, возраст, клиническое состояние пациента, факторы, повышающие риск осложнений, прием сопутствующих лекарственных средств и переносимость лечения.

**2. Перспективы применения низких доз статина с учетом современных тенденций доказательной медицины и реальной клинической практики.**

Появление статинов с высокой гипохолестеринемической активностью и реальная клиническая практика указывают на необходимость определения конкретного места низких доз статинов в гиполипидемической терапии. Это позволит обеспечить пере-

ход к адекватному лечению статинами в первую очередь пациентов очень высокого СС риска и избежать ошибок уже на старте терапии.

Назначение статина в низкой дозе должно соответствовать исходным показателям липидного спектра крови и возможности достижения на этой дозе целевого уровня ХС ЛПНП в соответствии с величиной СС риска пациента.

Как видно из табл. 2, у пациента с ГЛП для снижения уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови на 40% достаточно назначить очень низкую (5 мг) дозу розувастатина, или низкую (10 мг) дозу аторвастатина, или среднюю (20/40 мг) дозу симвастатина. Низкая стартовая доза розувастатина позволяет быстро достигать адекватного снижения уровня ХС ЛПНП (до целевого значения).

**Эксперты подчеркивают:** пациенты с ССЗ, относящиеся к группам очень высокого и высокого СС риска, нуждаются в активной и немедленной монотерапии статинами высокими и средними дозами или в комбинированной терапии при любом уровне ХС ЛПНП в сыворотке крови.

**3. Целевая популяция пациентов для низкой дозы статина.**

Как **считают эксперты**, низкая доза – 5 мг розувастатина – может применяться в следующих случаях:

- у пациентов, нуждающихся в снижении уровня ХС ЛПНП в диапазоне до 40% [17, 18];
- у пациентов, нуждающихся в первичной профилактике СС осложнений [19, 20];
- у пациентов с умеренно повышенным (до 3,9 ммоль/л) уровнем ХС ЛПНП и с атеросклеротическим поражением сосудов [19, 20];
- у пациентов с низким (<2,0 ммоль/л) уровнем ХС ЛПНП и с атеросклеротическим поражением сосудов [20, 21];
- у пожилых пациентов, пациентов с факторами риска развития миопатии, такими как гипотиреоз, семейный анамнез миопатий, предшествующий анамнез мышечной токсичности при приеме других статинов, чрезмерное употребление алкоголя, монголоидная раса, умеренные нарушения функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин), прием циклоспорина, варфарина [20, 21];
- у пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии статинами с фибратами, никотиновой кислотой, ингибитором абсорбции холестерина (эзетимибом) [12, 20].

**4. Диета и польза раннего назначения низких доз статинов.**

У пациентов с низким и умеренным СС риском в качестве эффективной гиполипидемической стратегии могут использоваться нелекарственные вмешательства, например, липидснижающая диета, систематическая физическая нагрузка умеренной интенсивности, прекращение курения и нормализация массы тела.

**Совет экспертов подчеркивает** важность диеты как неотъемлемой части лечения нарушений липидного обмена. Следует помнить, что даже строгое соблюдение диеты позволяет снизить уровень ХС не более чем на 10–15% [22]. Поэтому у большинства пациентов для достижения целевого уровня липидов и липопротеидов сыворотки крови требуется добавление лекарственной терапии. Раннее назначение статинов вместе с диетой показано пациентам высокого и очень высокого СС риска.

**5. Долгосрочная безопасность низких доз статинов.**

Результаты исследования статинов с участием более 470 тыс. пациентов продемонстрировали, что все используемые в настоящее время статины, включая розувастатин, сравнимы по профилю безопасности и характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой развития нежелательных явлений [23–26]. Вероятность развития протеинурии на фоне 5 мг розувастатина низкая (0,2%) и сопоставима с другими статинами [14].

По данным метаанализа 13 рандомизированных исследований (91 140 пациентов) терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9%, т.е. это 1 случай СД на 255 пациентов, получавших лечение статином в течение 4 лет (чаще у пожилых). Однако клиническая эффективность статинов по снижению СС риска значительно перевешивает вероятность развития СД. Абсолютный риск развития СД среди пациентов, получавших статины, низкий – 1 случай на 1000 пациентов-лет лечения [26, 27]. Низкие дозы статинов, включая розувастатин, хорошо переносятся и, как правило, не вызывают побочных эффектов.

## Заключение

С учетом высокой заболеваемости и смертности от ССЗ в РФ определение рациональных подходов к лекарственной терапии, обеспечивающей снижение частоты развития осложнений и улучшение прогноза заболевания, приобретает все большее значение. Статины – неотъемлемая часть терапии пациентов с высоким и очень высоким СС риском. Статины показаны и пациентам с умеренным СС риском, у которых, несмотря на немедикаментозную терапию, сохраняется повышенный уровень ХС ЛПНП.

Поиск места низких доз статинов в рутинной клинической практике обусловлен не проблемами безопасности средних и высоких доз статинов, а необходимостью предоставления врачам больших возможностей в выборе дозировок этих препаратов и их корректного применения для профилактики ССЗ.

*Литература*

*1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D on behalf of the Task Force. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J1997, 18: 1231–48.*

*2. Российский статистический ежегодник. 2009: Стат. сб. Росстат. М., 2009.*

*3. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ 1994; 308: 367–72.*

*4. Law MR, Wald NJ. An ecological study of serum cholesterol and ischaemic heart disease between 1950 and 1990. Eur J Clin Nutr 1994; 48: 305–25.*

*5. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326: 1423.*

*6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670–81.*

*7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.*

*8. Shepherd J. Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. Lancet 2002; 359: 2271–3.*

*9. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. Arch Intern Med 2004; 164: 1427–36.*
*10. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. Circulation 2004; 110: 886–92.*
*11. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive ProteinN Eng J Med 2008; 359: 2195–207.*
*12. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32: 1769–818.*
*13. Golomb BA, Evans MA. Statin Adverse Effects. A Review of the Literature and Evidence for a Mitochondrial Mechanism. Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (6): 373–418.*
*14. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm*
*15. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. (От имени участников программы) Эффективность и безопасность терапии Флувастатином Форте у пожилых – открытое Российское наблюдение и анализ приверженности пациентов терапии статинами: программа «ЭФФОРТ» Cardiосоматика (Кардиосоматика). 2011; 3: 13–22.*
*16. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. (От имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56.*
*17. Nicholls S et al. Meta-analysis of Comparative Efficacy of Increasing Dose of Atorvastatin Versus Rosuvastatin Versus Simvastatin on Lowering Levels of Atherogenic Lipids (from VOYAGER). Am J Cardiol 2010; 105: 69–75.*
*18. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV et al. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl.): 3C–10C.*
*19. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Eng J Med 2008; 359: 2195–207.*
*20. Инструкция по медицинскому применению препарата Крестор. Рег. удостов. ЛП-000226 от 16.02.2011.*
*21. Underhill HR et al. Effect of Rosuvastatin Therapy on Carotid Plaque Morphology and Composition in Moderately Hypercholesterolemic Patients: A High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Am Heart J 2008; 155: 584 e1–e8.*
*22. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (6). Прил. 3.*
*23. Bays H. Statin Safety: An Overview and Assessment of the Data - 2005. Am J Cardiol 2006; 97 (8, suppl. 1): 6C–26C.*
*24. Law M, Rudnicka A. Statin Safety: A systematic Review. Am J Cardiol 2006; 97 (8, suppl. 1): 52C–60C.*
*25. Jacobson T. Statin Safety: Lessons from New Drug Applications for Marketed Statins. Am J Cardiol 2006; 97 (8, suppl. 1): 44C–51C.*
*26. Cziraky M, Willey V, McKenney J et al. Statin Safety: An Assessment Using an Administrative Claims Database. Am J Cardiol 2006; 97 (8, suppl. 1): 61C–6C.*
*27. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. Lancet Published Online 2010.*