

САТЕЛЛИТНЫЕ СИМПОЗИУМЫ ПО КАРДИОЛОГИИ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА ЗАО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД ЭГИС» В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

5 июня 2018 года в конференц-зале отеля «Rixos Almaty», г. Алматы, в рамках X Конгресса кардиологов и V Съезда терапевтов Республики Казахстан, посвященных 40-летию Алма-Атинской декларации ВОЗ по ПМСП, состоялись сателлитные симпозиумы «Бессимптомная гиперурикемия в кардиологии: бомба замедленного действия» и «Достижение целевого уровня липидов в клинической практике: миф или реальность?». Симпозиумы прошли при поддержке представительства ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в РК.

«НЕМОЙ» ФАКТОР РИСКА, РАНО ПОВРЕЖДАЮЩИЙ СОСУДЫ, - ГИПЕРУРИКЕМИЯ

Модератором первого симпозиума, посвященного проблемам гиперурикемии, выступила д.м.н., заместитель директора НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК (г. Алматы) Г.А. Джунусбекова.

С.Р. Гиляревский, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), г. Москва, представил собравшимся доклад «Гиперурикемия как маркер и фактор риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: возможности и ограничения современной гипоурикемической терапии». Г.А. Джунусбекова осветила тему «Современное состояние проблемы гиперурикемии у кардиологических пациентов в Казахстане: пути решения».

Выступающие отметили, что гиперурикемия может сопровождаться артропатией, образованием тофусов и уrolитиазом - подагрой и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП). У больных подагрой риск развития осложнений ССЗ, включая риск смерти, существенно выше, чем у лиц без подагры. Нормальный уровень мочевины (МК) в сыворотке крови у мужчин составляет менее 420 мкмоль/л (7 мг/дл), у женщин менее 360 мкмоль/л (6 мг/дл).

Каковы основные причины гиперурикемии? Это чрезмерное потребление пищевых продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы. Повышенное употребление продуктов и напитков, богатых пуринами. Употребление алкоголя (этанол) способствует увеличению молочной кислоты, кетонов и вызывает обезвоживание, уменьшая удаление мочевины из почек. Изменение метаболизма организма – голод усиливает расщепление белков в тканях для выработки энергии и накопление мочевины. Химиотерапия может привести к лизису опухоли, увеличению деградации пуринов и избыточному производству мочевины (синдром лизиса опухоли). Некоторые лекарственные препараты, такие как диуретики, способны уменьшить выделение мочевины из по-



Фото 1 - Профессор Гиляревский С.Р. (Москва), профессор Бедельбаева Г.Г. (Алматы)

чек. Наркотические вещества также могут вызывать дисфункцию почек, что уменьшает выделение мочевины из почек. Повышенный уровень свинца в крови приводит к почечной дисфункции и уменьшению экскреции мочевины. Некоторые заболевания почек также влияют на секрецию мочевины. При этом генетические факторы – ген SLC2A9 – кодирует белок, который помогает транспортировать мочевую кислоту в почках.

Уратснижающая терапия показана всем лицам с обострениями заболевания ≥ 2 раз в год, особенно у лиц, имеющих тофусы, уратную артропатию и/или камни в почках. Начинать лечение рекомендовано сразу после установления диагноза: подагра больным младше 40 лет или имеющим концентрацию мочевины >8 мг/дл



Фото 2 - У выставочного стенда представительства ЭГИС

(480 мкмоля/л) и/или имеющим сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Начальным целевым уровнем мочевого кислоты следует считать <6 мг/дл (360 мкмоля/л), у пациентов с тофусами, частыми обострениями, хронической артропатией необходимо стремиться к сывороточной концентрации <5 мг/дл (300 мкмоля/л). Уратснижающую терапию следует начинать с низких доз с последующей титрацией.

У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендован как препарат первой линии. Стартовая доза 100 мг в день, с дальнейшим повышением на 100 мг каждые 2-4 недели. Если не удастся достичь целевого уровня мочевого кислоты, необходимо перейти с аллопуринола на фебуксостат или урокозурики (пробенецид или бензбромарон). С этих препаратов можно начинать терапию, если отмечается непереносимость аллопуринола.

Были приведены результаты исследования, включавшего данные о 38 888 больных подагрой пожилого возраста, которые получали медицинскую помощь в системе Medicare. Как оказалось, применение пробенецида по сравнению с приемом аллопуринола сопровождалось умеренным снижением риска развития таких осложнений ССЗ, как

инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и утяжеление СН. Robbins N. совместно с Американской Ассоциацией по ССЗ опубликовали в январе 2018 года данные о проведенном одноцентровом двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании и наблюдательном исследовании *in vitro*. Его цель – проверка гипотезы о том, что применение пробенецида приводит к улучшению функции сердца и уменьшению выраженности клинических проявлений у больных с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНсФВ), а также чтобы уточнить действие кальция на сократимость миоцитов под влиянием пробенецида. Было отмечено, что применение пробенецида приводит к улучшению функции сердца при минимальном влиянии на клинические проявления в отсутствие статистически значимых нежелательных явлений через 1 неделю окончания приема у больных с СНсФВ, увеличению силы сокращений и чувствительности к кальцию в кардиомиоцитах.

Эксперты обратили внимание на фебуксостат — непуринный ингибитор ксантиноксидазы, который используют для уменьшения выраженности гиперурикемии у больных подагрой. Фебуксостат подавляет как окисленные, так и редуцированные формы ксантиноксидазы и уменьшает образование мочевой кислоты. В период разработки прием фебуксостата сравнивали с приемом плацебо и аллопуринолом в ходе выполнения клинических исследований, включавших более 5000 больных подагрой. Результаты таких исследований позволяли предположить небольшое увеличение частоты развития осложнений ССЗ при применении фебуксостата. У больных с подагрой и сопутствующими тяжелыми ССЗ прием фебуксостата по сравнению с аллопуринолом был не менее безопасен по влиянию на риск развития осложнений ССЗ. Однако общая смертность и смертность от осложнений ССЗ были выше при применении фебуксостата по сравнению с аллопуринолом.

Стоит отметить, что применение высокой дозы аллопуринола у больных хронической стабильной стенокардией может быть эффективным, недорогим, хорошо переносимым и безопасным подходом к противоишемической терапии.

Поэтому раннее применение аллопуринола (Аллопуринол ЭГИС) у пациентов как с бессимптомной гиперурикемией, так и при наличии артропатии на фоне гиперурикемии позволяет не только эффективно предотвратить развитие ССЗ, но и снизить общую смертность и смертность от осложнений ССЗ.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДОЛЖНА БЫТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ

Еще одна актуальная тема «Достижение целевого уровня липидов в клинической практике: миф или реальность?» легла в основу второго сателлитного симпозиума. Представила ее в качестве модератора Г.Г. Бедельбаева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультета терапии Института последипломного образования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Доктор медицинских наук, профессор Ежов М.В., в.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ, президент Национального Общества по изучению атеросклероза (НОА), г. Москва, прочитал до-

клад на тему «Атеросклероз и гиперхолестеринемия: пути к достижению целевого уровня липидов». С докладом «Безопасная липидснижающая терапия в практике врача ПМСП» выступила Г.Г. Бедельбаева.

Особый интерес у участников сателлитного симпозиума вызвало выступление М.В. Ежова. Он подчеркнул, что профилактику и лечение атеросклеротических состояний нужно начинать вовремя. Достигать уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) 1,8 ммоль/л крайне сложно, и об этом свидетельствует исследование EUROASPIRE IV, которое проводилось в 24 странах Евро-

пы, включая Россию. И если говорить об итогах, то всего 21% больных ИБС достигают уровня холестерина ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. Этого, конечно же, мало, и 80% больных подвержены остаточному резидуальному атеросклеротическому риску.

Данные исследования Айсберг, которое опубликовано в 2017 году и включало более 20 тысяч людей в 100 с лишним городах России, показали, что примерно у 6-7 тысяч человек была обнаружена ишемическо-атеросклеротическая патология. То есть, они просто обязаны были принимать статины, но врачи, в частности невропатологи, редко назначают их.

По данным ВОЗ от 2008 года распространенность гиперхолестеринемии составляет порядка 60% у взрослого населения. В Казахстане, согласно данным, этот уровень ниже – 40-50%.

Еще одно исследование, которое провел выдающийся ученый Салим Юсуф, касается возникновения первого инфаркта миокарда и решающей роли в этом гиперлипидемии. Что касается экзогенного и эндогенного холестерина, то С. Юсуф сделал важное открытие, что экзогенный холестерин не играет существенной роли в возникновении атеросклероза.

Доказано, что статины подавляют активность ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, участвующего в синтезе холестерина. Подавление синтеза холестерина приводит к сокращению его запасов в печени. В ответ на это происходит повышение экспрессии рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в гепатоцитах, что приводит к увеличению клиренса частиц ЛПНП из крови и, соответственно, снижению уровня холестерина (ХС) ЛПНП в плазме крови. Снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается уменьшением риска сердечно-сосудистых событий на 20%.

Эзетимиб подавляет активность белка Ниманна-Пика типа С1 (NPC1L1), который играет основную роль в абсорбции холестерина в тонком кишечнике. В результате подавления кишечной абсорбции холестерина происходит снижение количества холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение уровня холестерина в печени происходит усиление экспрессии рецепторов ЛПНП. Увеличение экспрессии рецепторов приводит к повышению клиренса частиц ЛПНП из крови, что вызывает снижение уровня ХС ЛПНП в плазме крови.

Розувастатин (Розулип) не метаболизируется через систему цитохромов P450, а значит, обладает минимальным риском лекарственного взаимодействия. Его можно назначать совместно с препаратами различных терапевтических групп, что безусловно удобно для ежедневной клинической практики.

Итак, среди статинов самым мощным эффектом обладает розувастатин. Если к статину присоединить еще эзетимиб, то получается еще более мощный препарат – Розулип Плюс. В результате приема Розулип Плюс терапевтический эффект проявляется в течение одной недели после начала терапии препаратом. Через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе и поддерживается при регулярном приеме. Препарат удобно принимать – 1 капсула в сутки независимо от приема пищи.

Первое исследование IMPROVE-IT показало клиническую пользу присоединения нестатинового агента (эзетимиб) к статину. За счет этого происходит уменьшение

сердечно-сосудистых осложнений. Доказана безопасность эзетимиба. Результаты подтверждают липидную гипотезу развития атеросклероза.

Повышение риска развития сахарного диабета (СД) характерно для всего класса статинов, но польза от лечения розувастатином превышает риск развития диабета.

В 2012 году Schuetz A. опубликовал данные исследования Модель ARCHIMEDES, сравнив эффективность розувастатина и аторвастатина. Использовалась симуляционная модель ARCHIMEDES для оценки эффективности препаратов в предотвращении серьезных сердечно-сосудистых событий (включавших в себя ИМ, инсульт, сердечно-сосудистую смертность). Сравнивались препараты розувастатин в дозе 20 мг и аторвастатин в дозе 40 мг, розувастатин в дозе 40 мг и аторвастатин в дозе 80 мг. Изучаемая популяция составила 55 000 человек. Результат исследования показал, что расчетная выраженность снижения риска сердечно-сосудистых событий при применении розувастатина в дозе 20 мг и 40 мг превышает подобное снижение при применении аторвастатина в дозах 40 мг и 80 мг соответственно, во всех изученных популяциях пациентов через 5 и 20 лет терапии.

Кроме вышеуказанных свойств, доказано влияние статинов на снижение риска определенных видов рака. При раке простаты применение статинов приводит к снижению общей смертности, повышению выживаемости без рецидивов, снижению риска внутрипухолового воспаления. При раке ободочной кишки – снижение риска колоректального рака через 5 лет приема статинов на 50%, замедление развития отдаленных метастазов, снижение размеров, числа и скорости прогрессии полипов ободочной кишки. Рак легких – снижение частоты развития рака легких через 6 месяцев приема статинов на 50%. Рак поджелудочной железы – снижение частоты развития рака поджелудочной железы на 67% через 5 месяцев приема статинов и на 80% через 4 года приема.

Еще одна фармакологическая группа гиполипидемических средств – это моноклональные антитела Алирокумаб, Эволокумаб. Исследование ODYSSEY OUTCOMES продемонстрировало снижение ХС ЛНП, снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 15% и снижение общей смертности на фоне приема алирокумаба. Применение ингибитора PCSK9 в течение 18 месяцев приводит к уменьшению атеросклеротической бляшки коронарной артерии (GLAGOV). Регрессия атеросклеротической бляшки коронарной артерии начинается при ХС ЛПНП ниже 1,5 ммоль/л (GLAGOV). Однако пока нет отдаленных результатов, и не малосущественным негативным моментом является относительная дороговизна такой терапии.

Поэтому применение безопасного и эффективного статина последнего поколения – розувастатина, а в случае не соблюдения гиполипидемической диеты или недостаточного эффекта монотерапии – суперстатина – комбинации розувастатина с эзетимибом (Розулип Плюс), представляется сегодня наиболее рациональным как в плане достижения целевого уровня ХС ЛПНП и регресса атеросклероза, так и с экономической точки зрения, позволяет существенно снизить смертность от ССЗ, увеличить продолжительность и качество жизни при раннем начале и продолжительной терапии.

Болат Беркимбаев

Список литературы - в редакции журнала