

# Статины в лечении ишемической болезни сердца

Г.П. Арутюнов

Кафедра терапии Московского факультета РГМУ

## Первичная профилактика ИБС

Проведение первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) основывается на расчете индивидуального коронарного риска. При расчете индивидуального коронарного риска по номограммам учитывается:

- курит ли пациент;
- пол;
- возраст (рассматриваются возрастные группы с интервалом в 10 лет);
- уровень артериального давления (АД);
- уровень холестерина (ХС) сыворотки крови в ммоль/л или мг/дл.

По этим ориентирам в карте коронарного риска (см. рис. 1 на цветной вкладке) находят персональную клетку пациента, цвет которой говорит о риске ИБС на ближайшие 10 лет. Он может быть низким – вероятность развития ИБС менее 5%, средним – 5–10%, умеренным – 10–20%, высоким – 20–40% и очень высоким – вероятность развития ИБС более 40%.

Определив прогноз на настоящий момент, необходимо оценить прогноз пациента на возраст 60 лет (те же самые параметры подставляются в номограмму, соответствующую 60 годам). Если по исходным параметрам риск развития ИБС в 60 лет достигнет 20%, то уже сегодня, независимо от возраста, риск пациента расценивается как высокий, и требуется немедленное вмешательство.

### Следует помнить, что при:

- семейной гиперхолестеринемии;
- проявлении ИБС у родителей пациента в молодом возрасте;
- низком (менее 1 ммоль/л) уровне липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);

- высоком (более 3 ммоль/л) уровне липопротеидов низкой плотности (ЛПНП);
- уровне триглицеридов (ТГ) более 2 ммоль/л

риск оценивается по номограммам на следующие 10 лет (например, исходные данные 40-летнего пациента подставляются в номограмму для 50-летнего). У больных с сахарным диабетом (СД) рассчитанный риск удваивается.

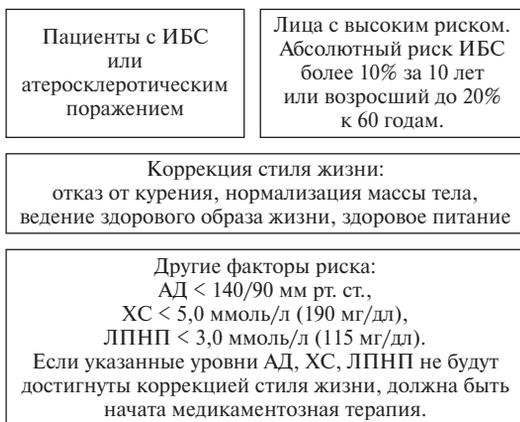
После определения индивидуального риска алгоритм действия врача определяет с уровнем ХС и АД (рис. 2, 3).

Нужна ли первичная профилактика ИБС у практически здоровых людей? Обратимся к доказательной медицине.

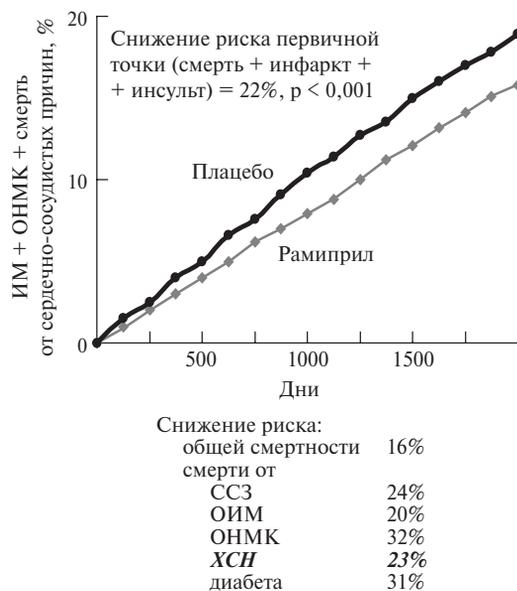
В США было выполнено исследование AFCAPS/ТехСАРS. Основная идея исследования заключалась в предположении, что



Рис. 2. Первичная профилактика ИБС. Коррекция уровня липидов.



**Рис. 3.** Мероприятия по коррекции стиля жизни и терапевтические вмешательства у пациентов с ИБС или другими атеросклеротическими процессами и высоким уровнем факторов риска.



**Рис. 4.** Результаты исследования HOPE. (По The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // N. Engl. J. Med. 2000. V. 342. P. 145–153.)

добавление ловастатина к диете у пациентов без клинических признаков атеросклероза сосудов и с “нормальным” (умеренно

повышенным) уровнем холестерина снизит риски коронарной смерти, развития инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии. В исследование было включено 6605 пациентов без клинических признаков ИБС. Средний уровень холестерина составил 4,65–6,83 ммоль/л. Стремилась к снижению уровня ХС ЛПНП менее 110 мг/дл. Терапия ловастатином привела к снижению общего ХС на 18,4%, ХС ЛПНП – на 25%, триглицеридов – на 15%, повышению ХС ЛПВП на 6%. Риск развития ИМ снизился на 35%, потребность в операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) уменьшилась на 33%, число госпитализаций по причине нестабильной стенокардии снизилось на 34%.

В другом исследовании по первичной профилактике, **WOSCOPS**, терапия правастатином в дозе 40 мг в сутки у 6595 мужчин в возрасте 45–64 лет в течение 5 лет привела к снижению уровня общего ХС на 20%, уровня ЛПНП – на 26%. Риск развития нефатального инфаркта миокарда снизился на 31%, смерти по сердечно-сосудистым причинам – на 33%.

Таким образом, врач может использовать статины с целью первичной профилактики ИБС даже у пациентов с нормальным уровнем ХС.

В исследовании **HOPE** была продемонстрирована способность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) влиять на факторы риска ИБС. Терапия рамиприлом привела к снижению риска смерти, инфаркта миокарда и инсульта (рис. 4). Таким образом, врач может использовать иАПФ с целью первичной профилактики ИБС у больных с выраженным риском развития ИБС.

## Вторичная профилактика ИБС

Любое клиническое проявление атеросклеротического поражения сосудов требует немедленного начала вторичной профилактики ИБС.

Таблица 1. Смертность в подгруппах Шведского регистра

Период, дни	Число пациентов		Смертность		Достоверность различий, р
	статины	без статинов	статины	без статинов	
0–365	5544	14536	235 (4,2%)	1773 (12,2%)	<0,001
День выписки–365	5528	14071	219 (4,0%)	1307 (9,3%)	0,001
30–365	5467	13706	158 (2,9%)	943 (6,9%)	0,02
60–365	5437	13530	128 (2,4%)	767 (5,7%)	0,02
90–365	5411	13388	102 (1,9%)	625 (4,7%)	0,04

**Вторичная профилактика ИБС состоит из нескольких блоков.**

1. Коррекция стиля жизни:
  - отказ от курения, в том числе пассивного;
  - диета № 2;
  - динамические физические нагрузки;
  - снижение индекса массы тела (ИМТ) до уровня 20–28 кг/м<sup>2</sup>.
2. Контроль АД (целевым АД является уровень <140/90 мм рт. ст.).
3. Контроль уровня ХС достигается липидонормализующей терапией:
  - общий ХС <5 ммоль/л (!);
  - ЛПНП <115 мг/дл (требование Европейского кардиологического общества, требование Американской ассоциации кардиологов – ЛПНП <100 мг/дл).
4. Пожизненная терапия:
  - ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут;
  - β-блокаторы (жирорастворимый β<sub>1</sub>-селективный);
  - иАПФ при фракции выброса менее 40% или клинических проявлениях сердечной недостаточности.
5. Обязательное включение в программу наблюдения родственников пациента, если пациенту в момент проявления ИБС ≤55 лет.

Не вызывает сомнения необходимость вторичной профилактики ИБС. Приведем лишь некоторые данные из крупных исследований по вторичной профилактике ИБС.

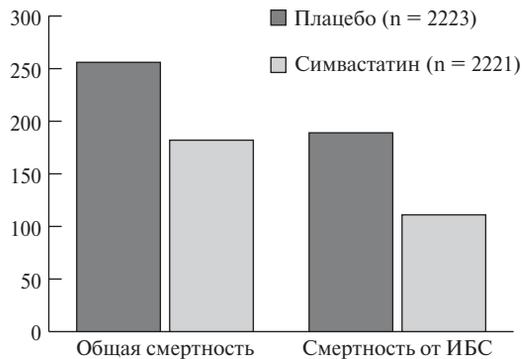
Не так давно были опубликованы данные **Шведского регистра**. Смертность в группе пациентов, принимавших статины, была достоверно ниже, чем в группах паци-

ентов без липидонормализующей терапии (табл. 1).

**Исследование 4S**

Основной задачей исследования было определить, приводит ли длительное применение симвастатина у лиц с ИБС и умеренной гиперхолестеринемией к снижению общей смертности за период 3 года. В исследование было рандомизировано 4444 пациента обоего пола в возрасте от 35 до 69 лет со стабильной стенокардией или инфарктом миокарда в анамнезе. Уровень общего ХС у включенных в исследование составлял 5,0–8,0 ммоль/л после 2 мес диеты.

Целью исследования являлось максимально возможное снижение уровня общего ХС, но не ниже чем 3,0 ммоль/л. 63% пациентов в группе симвастатина принимали



**Рис. 5.** Результаты исследования 4S: общая и сердечно-сосудистая смертность в группах симвастатина и плацебо. (По Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease // Lancet. 1994. V. 344. P. 1383–1389.)

Таблица 2. Влияние гиполипидемических препаратов на уровни липопротеидов

Эффект	Секвестранты желчных кислот	Никотиновая кислота	Статины	Фибраты	Пробукол
Снижение ЛПНП	++++	+++	++++	+	+
Увеличение ЛПВП	+	++++	+	++	–
Снижение ТГ	–	++++	+	+++	–
Снижение ХС	+++	–	++++		
Снижение ЛП (а)	–	+++	–	–	–

препарат в дозе 20 мг/сут, 37% пациентов – в дозе 40 мг/сут. Оказалось, что терапия симвастатином достоверно снижает как общую, так и сердечно-сосудистую смертность по сравнению с плацебо (рис. 5).

### Исследование CARE

В исследование были включены 4159 пациентов (2078 в группу плацебо и 2081 в группу правастатина) со средним уровнем общего ХС 209 мг/дл. Длительность наблюдения составила 5 лет.

**5-летняя терапия правастатином по сравнению с плацебо привела к:**

- снижению уровня общего холестерина на 20%;
- снижению уровня холестерина ЛПНП на 28%;
- снижению уровня триглицеридов на 14%;
- повышению уровня холестерина ЛПВП на 5%;
- уменьшению частоты конечной точки (летальный исход или инфаркт миокарда) на 24%.

### Исследование LIPID

Включено 9014 пациентов (1511 женщин и 7503 мужчин) в возрасте от 35 до 75 лет. Пациенты включались после перенесенного инфаркта миокарда (5754 пациента) или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (3260 пациентов). Терапия заключалась в приеме 40 мг правастатина или плацебо. 5-летняя терапия правастатином привела к снижению общего ХС на 18%, ХС ЛПНП – на 25%, триглицеридов – на

12%, уменьшению общей смертности на 23%, а коронарной – на 24%.

Таким образом, вторичная профилактика ИБС с помощью статинов является обязательным для исполнения стандартом у больных ИБС.

### Гиполипидемические препараты

Применяемые в повседневной практике гиполипидемические препараты можно разделить на 5 групп, оказывающих в той или иной степени эффект на различные липопротеиды (ЛП) (табл. 2).

#### Секвестранты желчных кислот

Одним из самых старых классов гиполипидемических препаратов являются секвестранты желчных кислот (смолы). Наиболее изучены и известны колестирамин и колестипол. Колестирамин не всасывается в кишечнике и эффективно снижает ХС ЛПНП. Однако его эффективные дозы (16–32 г/сут) плохо переносятся из-за стойкой констипации. Отмечено, что длительный прием сопровождается ростом ТГ.

#### Никотиновая кислота

Так же давно для коррекции дислипидемий применяется никотиновая кислота, действующая на все классы ЛП. Максимальный эффект никотиновой кислоты достигается при суточных дозах 4–6 г, которые переносятся только отдельными пациентами. Современные лекарственные формы никотиновой кислоты, гарантирующие медленное высвобождение активного вещества, применяются в меньших дозах (1–1,5 г/сут), но и такие дозы часто приво-

дят к росту в крови уровня сахара и мочевой кислоты (угроза подагры), к язвам желудка и двенадцатиперстной кишки.

### Производные фиброевой кислоты

Производные фиброевой кислоты (фибраты) – клофибрат, гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат – являются препаратами первого выбора при выраженной гипертриглицеридемии. Помимо снижения уровня ТГ на 30–50% удается снизить уровень фибриногена и мочевой кислоты.

### Пробукол

Пробукол очень умеренно снижает уровень ЛПНП и значительно (!) – уровень ЛПВП. Этот факт практически свел на нет современное использование этого препарата.

### Статины

Ведущим классом препаратов в борьбе с дислипидемиями являются статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы). Известны следующие статины:

- ловастатин (мевакор);
- симвастатин (зокор);
- правастатин (липостат);
- флувастатин (лескол);
- аторвастатин (липримар).

Церивастатин (липобай) в настоящее время отозван фирмой-производителем из-за значительного числа случаев рабдомиолиза с летальным исходом.

Все статины эффективно снижают общий ХС и ХС ЛПНП. Не вдаваясь в дискуссию по вопросу различий в фармакокинетике и фармакодинамике, отметим, что статины можно разделить (что будет абсолютно корректно с точки зрения доказательной медицины) на препараты, доказавшие свое влияние на первичные точки (снижение смертности и заболеваемости) как при первичной, так и при вторичной профилактике ИБС, и не исследованные по этому принципу.

К статинам, доказавшим свое влияние, относят ловастатин (исследование Texas/AFCaps); симвастатин (исследование 4S, HPS) и правастатин (исследование WOSCOPS и CARE).

Статины значительно опережают другие классы гиполипидемических препаратов по эффективности – как суррогатной (снижение уровня ХС, ЛПНП), так и первичной (снижение смертности). В связи с этим статины рассматриваются как препараты первого выбора во всех случаях клинического проявления ИБС, инсульта, перемежающейся хромоты, состояний после операции реваскуляризации.

Другие классы препаратов рассматриваются как препараты для комбинированной терапии (фибраты являются препаратами первого выбора при изолированной гипертриглицеридемии).

Основным показанием для назначения статинов является гиперхолестеринемия любой степени выраженности (кроме гомозиготной семейной), в том числе сочетающаяся с гипертриглицеридемией.

Абсолютными противопоказаниями являются: активный гепатит, беременность, непереносимость одного из статинов.

Все статины назначаются обычно однократно вечером (синтез ХС возрастает в ночные часы). Дозу титруют до максимальной (контроль по уровню ЛПНП). Максимальную дозу делят на 2 приема. Удвоение дозы любого статина снижает уровень ХС на 6%. Повышение дозы целесообразно проводить через 30 дней от начала приема.

Ловастатин (мевакор) выпускают в дозах 20 мг и 40 мг. Максимальная суточная доза до 80 мг. Стартовая доза – 20 мг. Начиная с суточной дозы 40 мг препарат принимают утром и вечером.

Симвастин (зокор) выпускают в дозах 10 и 20 мг. Максимальная суточная доза – 40 мг. Стартовая доза – 10 мг. Дозу 40 мг назначают в 2 приема.

Таблица 3. Плейотропные эффекты статинов

Эффекты	Липидные	Нелипидные
Влияние на эндотелий:		
сохранение/восстановление барьерной функции	—	+
сосудорасширяющий (синтез NO, вазодилатация)	+	+
антиишемический (миокард)	+	+
антитромботический (снижение агрегации, тромбогенности, фибринолиза)	+	+
антипролиферативный на гладкомышечные клетки	—	+
противовоспалительный	—	+
Другие эффекты:		
антиаритмический	+	+
уменьшение гипертрофии левого желудочка	—	+
тенденция к снижению онкогенности	+	+
предотвращение болезни Альцгеймера и сосудистых изменений	+	+
иммунодепрессивный	—	+
предотвращение остеопороза, переломов костей	—	+
снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней	+	+

Флувастатин (лескол) выпускают в капсулах по 20 и 40 мг. Стартовая доза 20 мг. Максимальная доза — 80 мг.

Правастатин (липостат) выпускается в таблетках по 10 и 20 мг. Стартовая доза — 10 мг. Максимальная — 40 мг.

Аторвастатин (липримар) выпускают в таблетках 10 и 20 мг. Стартовая доза — 10 мг. Максимальная — 80 мг.

При терапии статинами необходим контроль за уровнем аланинаминотрансферазы (АлАТ) и за состоянием поперечно-полосатых мышц. Повышение активности АлАТ возникает в 1–3% случаев. Повышение АлАТ является дозозависимым, при повышении ее уровня в 3 раза и более дозу статина необходимо снизить. У 0,2% пациентов возможно развитие рабдомиолиза, в единичных случаях отмечается рост уровня креатинфосфокиназы (КФК). Как правило, эти осложнения развиваются при приеме максимальных доз препарата или при комбинированной терапии (в сочетании с фибратами или никотиновой кислотой).

Установлено, что помимо снижения уровня ХС статины оказывают другие эффекты, например стабилизируют капсулу атеросклеротической бляшки, уменьшают

эндотелиальную дисфункцию, препятствуют развитию деменции и т.д. Дополнительные (плейотропные) свойства статинов приведены в табл. 3.

### Рекомендуемая литература

Диагностика, оценка и лечение гиперхолестеринемии у взрослых. Третий отчет национальной образовательной программы США по холестерину (NCEP), 2001 // Клин. фармакол. тер. 2002. № 3. С. 19–24.

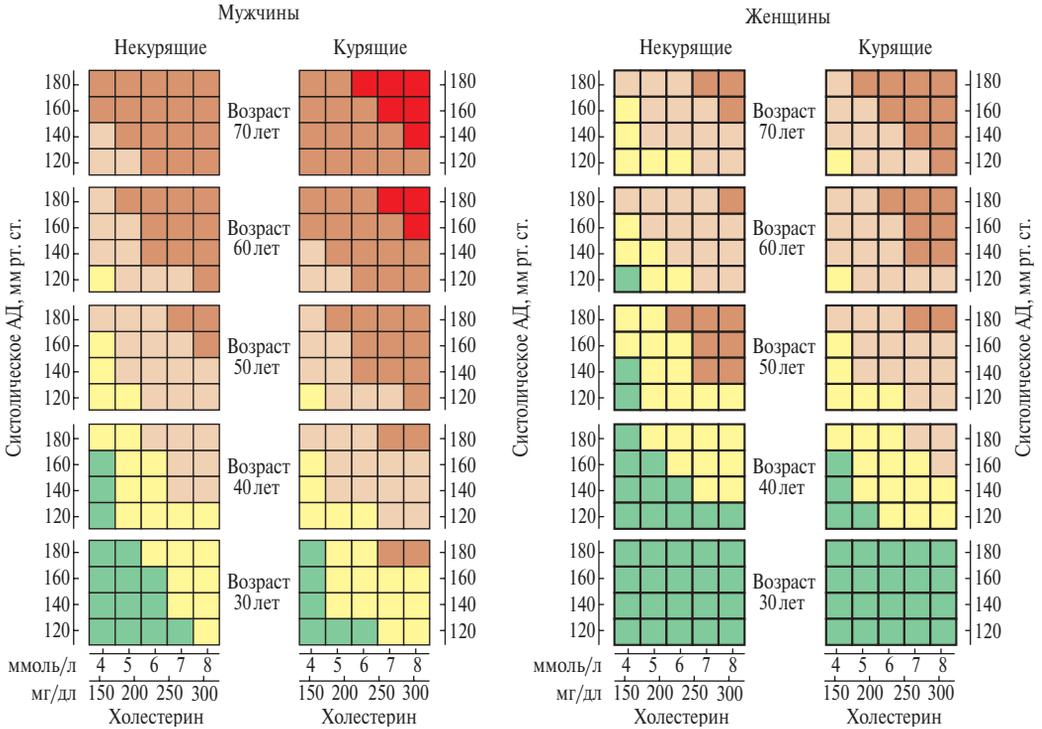
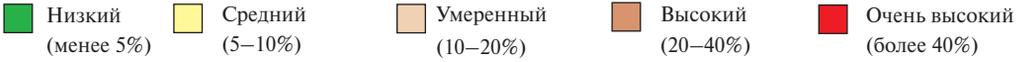
Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В. и др. Фармакоэкономические аспекты применения статинов при краткосрочной гиполипидемической терапии // Качеств. клин. практика. 2003. № 1. С. 38–46.

Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study // JAMA. 1987. V. 257. P. 2176–2180.

LaRosa J., He J., Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. 1999. V. 282. P. 2340–2346.

Maron D., Fazio S., Linton M. Current perspectives on statins // Circulation. 2000. V. 18. P. 207–213.

Уровень суммарного коронарного риска ИБС



К статье Г.П. Арутюнова “Статины в лечении ишемической болезни сердца”.

**Рис. 1.** Карта коронарного риска больного. (По Wood D. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice // Eur. Heart J. 1998. V. 19. P. 1434–1503.)