

Статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистого риска: новый взгляд на старую проблему

В.В. Бугаенко

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск, факторы риска, статины

В настоящее время атеросклероз рассматривают как многофакторное состояние, развивающееся в виде хронического системного или острого локального поражения артерий (дестабилизация бляшки), протекающего на фоне характерных, генетически детерминированных изменений метаболизма миокарда [1]. По данным крупных международных регистров, атеросклеротическое поражение в нескольких сосудистых бассейнах имеют приблизительно 25 % пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), 40 % лиц с атеросклерозом церебральных сосудов и 50 % – с атеросклеротическим поражением нижних конечностей. Таким образом, мультифокальность может наблюдаться у всех пациентов с атеросклеротическим поражением в любом бассейне.

Несмотря на системный характер, для атеросклеротического процесса характерна избирательность поражений и повторные, в том числе фатальные, сосудистые события, которые чаще развиваются в том бассейне, в котором они происходят впервые. Наиболее значимыми факторами риска (ФР) атеросклероза венечных артерий являются дислипидемия и курение, атеросклероза церебральных сосудов – артериальная гипертензия и курение, атеросклероза артерий нижних конечностей – сахарный диабет (СД) и курение. По данным регистра REACH, пациенты с клиническим проявлением атеросклероза сосудов любого бассейна имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим стратегии лечения, направленные на предотвращение преждевре-

менной смерти, имеют высокую социальную значимость.

Благодаря завершившимся рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ) определена роль статинов во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и уточнена терапевтическая значимость данных препаратов при выполнении программ по первичной профилактике [4, 13].

В новых европейских рекомендациях по профилактике ССЗ (2012) по сравнению с предыдущими (2007) выделены четыре уровня сердечно-сосудистого риска (ССР): очень высокий, высокий, умеренный и низкий.

Очень высокий ССР констатируют у пациентов:

- с доказанной ИБС при помощи инвазивных или неинвазивных тестов (коронарография, стресс-эхокардиография, магнитно-резонансная визуализация, наличие каротидных бляшек при ультразвуковым исследованием), ранее перенесенным инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом, клиническими проявлениями атеросклероза периферических артерий;
- с СД 1-го или 2-го типа и наличием одного или нескольких ФР возникновения ССЗ, поражением органов-мишеней (например микроальбуминурией 30–300 мг/сут);
- с хроническими заболеваниями почек и скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/(мин·1,73 м²);
- с риском по шкале SCORE ≥ 10 %.

У пациентов с высоким ССР определен целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл), а также привлечено внимание к содержанию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Установлено, что и этот показатель модифицирует ССР, снижая его по данным оценки по шкале SCORE при значении ХС ЛПВП 1,8 ммоль/л и повышая – при значении 0,8 ммоль/л и менее.

Высокий ССР констатируют у пациентов:

- с выраженным одним ФР (наследственной дислипидемией или тяжелой артериальной гипертензией);
- с СД 1-го и 2-го типов без ФР и признаков поражения органов-мишеней;
- с риском по шкале SCORE ≥ 5 и < 10 %;
- с хроническими заболеваниями почек (скорость клубочковой фильтрации 30–59 мл/(мин · 1,73 м²).

Пациентам с очень высоким и высоким ССР следует безотлагательно назначать липидоснижающую терапию и проводить активную коррекцию всех имеющихся модифицируемых ФР.

Умеренный ССР констатируют у пациентов:

- с риском по шкале SCORE ≥ 1 и < 5 % при оценке возможных фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет.

Низкий ССР констатируют у пациентов:

- с риском по шкале SCORE < 1 %.

В новых рекомендациях обращено внимание на необходимость модификации образа жизни, предложены варианты медикаментозной терапии при различных дислипидемиях в разных клинических ситуациях (при семейной дислипидемии, у детей, женщин и пациентов пожилого возраста, при СД, метаболическом синдроме, инфаркте миокарда, после перкутанных коронарных вмешательств, при сердечной недостаточности, аутоиммунных заболеваниях, болезнях почек и др.).

В соответствии с рекомендациями выбор липидокорректирующей стратегии сегодня должны определять основные критерии: общий ССР, содержание общего холестерина (ОХС) сыворотки крови и содержание ХС ЛПНП. Скрининг ФР должен проводиться у мужчин в возрасте ≥ 40 лет и у женщин в возрасте ≥ 50 лет или после менопаузы.

Основные пути профилактики ССЗ:

- исключение употребления табака в любом виде;

- здоровое питание с низким содержанием насыщенных жиров, в основном зерновые, овощи, фрукты и рыба;

- 2,5–5 ч умеренной физической нагрузки в неделю или 30–60 мин ежедневно;

- контроль массы тела (индекс массы тела 0–25 кг/м², окружность талии < 94 см для мужчин и < 80 см для женщин);

- контроль АД (< 140/90 мм рт. ст.);

- контроль уровня ХС ЛПНП:

- при очень высоком риске – < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл), или снижение на 50 % и более,

- при высоком риске – < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл),

- при умеренном риске – < 3 ммоль/л (115 мг/дл).

Для лиц с СД в рекомендациях приведен целевой уровень гликозилированного гемоглобина < 7,0 % (5,3 ммоль/л) и целевой уровень АД < 140/80 мм рт. ст. Оценка риска должна проводиться у всех лиц с ночным апноэ и эректильной дисфункцией. У лиц с умеренным ССР может быть рекомендовано определение уровня фибриногена, С-реактивного протеина, гомоцистеина.

В РКИ доказана эффективность статинов во вторичной профилактике ССЗ и уточнена – при проведении программ первичной профилактики [10]. Установлено, что статины не только снижают риск наступления неблагоприятного клинического исхода, но и повышают выживаемость и качество жизни у лиц с ССЗ [9, 11].

Многие эксперты полагают, что широкое применение статинов в популяции может быть оправданным, поскольку их влияние на конечные точки возрастает пропорционально продолжительности приема [16, 17]. По результатам исследования JUPITER отмечено, что для предотвращения одного крупного сердечно-сосудистого события в течение 5 лет необходимо пролечить 25 пациентов. Однако при этом результаты испытаний JUPITER, CORONA, GISSI-HF предупреждают о повышенном риске развития новых случаев СД при терапии статинами. Предположительно нежелательное влияние статинов на углеводный обмен является классовым эффектом. В исследовании JUPITER отмечено значительное (25 %) увеличение риска развития СД в группе применения розувастатина (3,0 %) по сравнению с плацебо (2,4 %).

Влияние аторвастатина на развитие новых случаев СД изучали в исследованиях SPACL,

IDEAL, TNT. В них показано, что нарушения углеводного обмена на фоне приема аторвастатина являются дозозависимыми, и риск развития СД достоверно возрастает только при интенсивной терапии высокой дозой препарата (80 мг/сут).

Исходя из полученных данных, можно заключить, что влияние статинов на углеводный обмен подлежит дальнейшему изучению. Однако уже сейчас можно отметить, что существует небольшой риск развития СД (один дополнительный случай на 255 пациентов за 4 года наблюдения), связанный с приемом статинов, однако он значительно уступает пользе, связанной с профилактикой ССЗ (предотвращение 90 случаев осложнений у тех же 255 пациентов за те же 4 года наблюдения).

Результаты метаанализов РКИ свидетельствуют о том, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л способствует снижению вероятности сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смерть) на 23 %, а инсульта и необходимости проведения коронарной реваскуляризации в течение ближайших 5 лет – на 21 % [3, 7].

В последних европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике в клинической практике в разделе, посвященном профилактике инсультов, отмечено, что в крупных клинических исследованиях доказана способность статинов снижать частоту острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с высоким риском за счет снижения частоты ишемических инсультов. В рекомендациях также указано, что статины должны назначаться всем пациентам с цереброваскулярными событиями в анамнезе.

После проведения исследования ASCOT-LLA пришло понимание важности включения статинов в схему лечения пациентов с артериальной гипертензией и их роли в первичной профилактике инсультов. В частности, сочетание применения аторвастатина в небольшой дозе (10 мг/сут) с антигипертензивной терапией привело к снижению риска фатальных и нефатальных инсультов на 27 %. Как следует из результатов ASCOT-LLA, длительная терапия статинами (в течение 11 лет) снизила риск возникновения смерти на 14 % за счет снижения риска инфекционных и бронхолегочных заболеваний. Необходимо отметить тот факт, что в группе аторвастатина по сравнению с плацебо на фоне уменьшения количества ишемических

инсультов зарегистрировано повышение частоты геморрагических инсультов (2,3 и 1,4 %; $P=0,02$). Однако смертность от геморрагических инсультов в обеих группах не отличалась [14].

Принято считать, что статины обладают нефропротекторным эффектом. Однако РКИ свидетельствуют о внутрикласовом отличии влияния препаратов на функцию почек, это касается аторвастатина и розувастатина.

В исследованиях PLANET-I и PLANET-II сравнивали эффективность лечения по соотношению альбумина мочи и креатинина мочи в группах применения аторвастатина (целевая доза 80 мг/сут) и розувастатина (целевая доза 40 мг/сут). Установлено, что сравниваемые препараты по-разному влияют на функцию почек: аторвастатин достоверно снижал тяжесть протеинурии (в среднем на 15 % в исследовании PLANET-I и более чем на 20 % в PLANET-II), в то время как действие розувастатина на эти показатели отсутствовало. При этом установлено, что скорость клубочковой фильтрации в группе применения аторвастатина достоверно не изменялась, тогда как в группе розувастатина она снижалась на 8 мл/(мин · 1,73 м²) в год. Это ухудшение было статистически достоверным ($P<0,05$) у пациентов с СД.

По результатам этих исследований было сделано заключение, что нефропротекторное действие аторвастатина (в дозе 80 мг/сут) значительно превышает таковое у розувастатина (в дозе 40 мг/сут). Эти результаты очень важны: они дают четкие представления об отличии препаратов, что особенно важно при лечении больных с хронической болезнью почек, поскольку даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации относит их к группе высокого риска.

В соответствии с соглашением Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий установлен целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л при очень высоком риске и < 2,5 ммоль/л при высоком риске, а все лица с верифицированной семейной гиперхолестеринемией рассматриваются как пациенты с высоким ССР, и им необходимо проводить агрессивную липидоснижающую терапию [12]. При этом стратегия лечения зависит от исходной величины рассчитанного ССР (по шкале SCORE), а не от тяжести гиперлипидемии.

В ретроспективном исследовании [5] использованы данные о 5647 пациентах, перенесших коронарную ангиопластику и стентирование, регистр RESEARCH и T-SEARCH [8]. После выполнения интервенционной процедуры (n=4970; 88 %) пациенты длительно получали статины (аторвастатин – 34 %, симвастатин – 29 %, правастатин, розувастатин и флувастатин применяли реже – соответственно 17; 7 и 2 %). Первичной конечной точкой исследования была общая смертность, а в качестве вторичной точки использовали все случаи смертельного исхода, связанные с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. Продолжительность исследования – в среднем 5 лет. Анализ показал, что кумулятивная выживаемость в группе применения аторвастатина составила 83 %, а симвастатина – 79 % (табл. 1).

Предварительные результаты РКИ свидетельствовали о том, что статины (аторвастатин) негативно влияли на концентрацию клопидогреля в крови. Однако при проведении специально спланированного исследования [18] эти данные не подтвердились. Также установлено, что препарат не оказывает влияния на фармакологические характеристики ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, ацетилсалициловой кислоты, варфарина, дигоксина.

Учитывая благоприятное влияние статинов на выживаемость и уменьшение риска возникновения неблагоприятных клинических исходов, у пациентов с легкой и умеренной миотоксичностью необходимо уменьшить дозу препарата [15]. В литературе есть данные о том, что при отмене статинов повышается риск смерти от сердечно-сосудистых причин [6]. Если уровень циркулирующей ММ-фракции креатинфосфокиназы (ММ-КФК) превышает референсные значения более чем в 5 раз, терапию статинами следует временно прекратить и оценить повторную динамику ММ-КФК через 1 нед [2]. Результаты метаанализов по длительному применению статинов позволили экспертам Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (2012) рекомендовать врачам отказаться от необходимости проведения обязательного мониторинга уровня печеночных трансаминаз, учитывая доказанную безопасность этих лекарственных средств.

Таблица 1

Частота наступления смертельного исхода у пациентов, получавших и не получавших статины после выполнения интервенционного вмешательства

Показатель	Частота выявления, показателя в группах	
	не получавших статины (n=677)	получавших статины (n=4970)
Сердечно-сосудистая смерть	98 (14,4 %)	311 (6,2 %)
Смерть от онкологических заболеваний	57 (8,4 %)	149 (3,0 %)
Смерть от других причин	37 (5,4 %)	86 (1,7 %)
Смерть от всех причин	192 (28,0 %)	546 (11,0 %)

Исходя из результатов двух крупных РКИ (MIRACL, PROVE-IT) по применению статинов при остром коронарном синдроме, в обновленных Европейских рекомендациях по лечению инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST аторвастатин назван приоритетным препаратом (вместо обобщающего термина «статины», применяющегося ранее). Анализ результатов изменения ранее рекомендуемой дозы препарата, смены интенсивности статинового режима у постинфарктных больных на умеренный (примерно у 42 % пациентов), к чему часто прибегают врачи общей практики, опасаясь развития побочных эффектов, показал, что по сравнению с лицами, которые продолжают прием оригинального препарата в дозе 80 мг/сут, риск сердечно-сосудистых осложнений возрастал. Так, если изменение ранее рекомендуемой дозы происходило в сроки 30 сут от начала острого коронарного синдрома, ССР возрастал в 5,6 раза, 90 сут – в 4,9 раза, 180 сут – в 3,9 раза, 270 сут – в 3,1 раза и 360 сут – в 2,7 раза.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2011 г. предложена тактика назначения статинов:

- оценить величину общего ССР пациента;
- убедить пациента в необходимости контролировать ССР;
- определить целевой уровень ХС ЛПНП согласно ССР пациента;
- выбрать статин, с помощью которого планируется достичь цели;
- учитывая вариабельный ответ на терапию статинами, титровать его дозу до рекомендуемой высокой или максимально переносимой для достижения цели терапии;

Таблиця 2

Процентное снижение содержания ХС ЛПНП, необходимое для достижения целевого уровня данного показателя

ХС ЛПНП, ммоль/л	Снижение ХС ЛПНП (%), необходимое для достижения целевого уровня		
	< 1,8 ммоль/л	< 2,5 ммоль/л	< 3 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
2,4–3,9	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	–	–

• если цель не достигнута, комбинировать статины с другими липидоснижающими препаратами.

Для выбора статина и его дозы можно учитывать представленные в рекомендациях Европейского общества кардиологов величины необходимого для достижения цели процентного снижения уровня ХС ЛПНП в зависимости от его исходной концентрации (табл. 2).

Основными критериями выбора статина для проведения липидоснижающей терапии должны служить данные об эффективности и безопасности препарата, а также его экономическая доступность.

Литература

- Амосова Е.Н. Внутренняя медицина.– К.: Медицина, 2008.– 1064 с.
- Armour R., Zhou L. Outcomes of statin myopathy after statin withdrawal // J. Clin. Neuromuscul. Dis.– 2013.– Vol. 14 (3).– P. 103–109.
- Cromwell W.C., Otvos J.D., Keyes M.J. et al. LDL Particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study – Implications for LDL Management // J. Clin. Lipidol.– 2007.– Vol. 1 (6).– P. 583–592.
- Deanfield J.E., Sellier P., Thaulow E. et al. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31 (21).– P. 2650–2659.
- Eindhoven J.A., Onuma Y., Oemrawsingh R.M. et al. Long-term outcome after statin treatment in routine clinical practice: results from a prospective PCI cohort study // EuroIntervention.– 2012.– Vol. 7 (12).– P. 1420–1427.
- Franc S., Dejager S., Bruckert E. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs // Cardiovasc. Drugs Ther.– 2003.– Vol. 17 (5–6).– P. 459–465.
- Hayward R.A., Hofer T.P., Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem // Ann. Intern. Med.– 2006.– Vol. 145 (7).– P. 520–530.
- Heidrich J., Behrens T., Raspe F., Keil U. Knowledge and perception of guidelines and secondary prevention of coronary heart disease among general practitioners and internists. Results from a physician survey in Germany // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.– 2005.– Vol. 12 (6).– P. 521–529.
- McKenney J.M., Brown W.V., Cohen J.D., Cahill E. The National Lipid Association surveys of consumers, physicians, and pharmacists regarding an over-the-counter statin in the United States: is this a good idea? // Am. J. Cardiol.– 2004.– Vol. 94 (9A).– P. 16–21.
- Ong A.T., Serruys P.W., Aoki J. et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 45 (7).– P. 1135–1141.
- Pearson T.A. The epidemiologic basis for population-wide cholesterol reduction in the primary prevention of coronary artery disease // Am. J. Cardiol.– 2004.– Vol. 94 (9A).– P. 4–8.
- Reiner Z., Catapano A.L., de Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J.– 2011.– Vol. 32.– P. 1769–1818.
- Richards M.K., Blumenfeld S., Lyon R.A. Managed care market perspectives on the over-the-counter availability of statins // J. Manag. Care. Pharm.– 2004.– Vol. 10 (6).– P. 543–550.
- Schwartz G.G., Chaitman B.R., Goldberger J.J., Messig M. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial // Am. Heart J.– 2011.– Vol. 161 (5).– P. 993–999.
- Sirvent P., Mercier J., Lacampagne A. New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity // Curr. Opin. Pharmacol.– 2008.– Vol. 8 (3).– P. 333–338.
- Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev.– 2011.– N 1.
- Topol E.J. The creative destruction of medicine: how the digital revolution will create better health care // New York Basic Books.– 2012.– P. 304.
- Zahno A., Brecht K., Bodmer M. et al. Effects of drug interactions on biotransformation and anti-platelet effect of clopidogrel in vitro // Brit. J. Pharmacol.– 2010.– Vol. 161 (2).– P. 393–404.

Поступила 14.06.2013 г.

Статини у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинного ризику: новий погляд на стару проблему

В.В. Бугаєнко

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

У статті наведено дані з первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань з урахуванням європейських рекомендацій 2012 р. Виділено характеристики пацієнтів з дуже високим, високим, помірним і низьким ризиком. Визначено місце статинів у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворю-

вань у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, в осіб після інтервенційних втручань і у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, серцево-судинний ризик, чинники ризику, статини.

Statins in primary and secondary prevention of cardiovascular risk: a new look at old problem

V.V. Bugaenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to review data regarding primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (CVD) according to the 2012 European Guidelines, where groups of very high, high, moderate and low risk were highlighted. Recent updates on primary and secondary prevention of CVD, particularly recent European Guidelines and last randomized controlled trials in this field were analyzed. The place of statins in primary and secondary prevention of CVD in patients with cerebrovascular disease, diabetes mellitus, arterial hypertension, in patients after interventional procedures, and in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation was described. Statins play a crucial role in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Recent updates based on randomized controlled trials describe various settings when statins should be used.

Key words: ischemic heart disease, cardiovascular risk, risk factors, statins.