**Значение статинов в практике лечения ишемической болезни сердца**

Маколкин В.И.

Среди различных заболеваний сердечно–сосудистой системы ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое «почетное печальное» место. Актуальность проблемы ИБС обусловлена тем, что данное заболевание весьма широко распространено и является основной причиной смертности, а также хронической сердечной недостаточности (ХСН). ИБС является многофакторным заболеванием, а сложность его диагностики на ранних стадиях развития общеизвестна. Одним из наиболее частых проявлений ИБС является стабильная стенокардия (СС). Наиболее типичное ее проявление – загрудинная боль сжимающего характера, возникающая при физической нагрузке, эмоциональном стрессе, выходе на холод, ходьбе против ветра, в покое после обильного приема пищи. Этот тип стенокардии называется «стабильной стенокардией напряжения».

Распространенность стенокардии в значительной степени зависит от возраста и пола. У лиц в возрасте 45–54 лет стенокардия напряжения наблюдается у 2–5% мужчин и 0, 5–1% женщин, у лиц 65–74 лет – среди 11–20% мужчин и 10–14% женщин. У 20% пациентов приступы стенокардии предшествовали развитию инфаркта миокарда (ИМ), постинфарктная стенокардия наблюдается у 50% больных. В России почти 10 млн трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них имеют СС.

Смертность от ИБС у лиц в возрасте до 65 лет за последнее 20–летие снизилась на 50%, что следует связать с более активной тактикой лечения острого ИМ (применение тромболизиса, ранней реваскуляризации), однако общая смертность от ИБС осталась неизменной. Это происходит в связи с увеличением группы лиц старшего возраста, где смертность закономерно возрастает, несмотря на применение современных лекарственных препаратов. Смертность от ИБС у мужчин в возрасте до 65 лет в 3 раза выше, нежели у женщин, после 65 лет смертность у представителей обоих полов выравнивается, а после 80 лет становится в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Существенно, что в популяции только 40–50% больных стенокардией знают о своем заболевании [1].

Основной причиной развития ИБС является атеросклероз коронарных артерий. Значительно реже приступы стенокардии возникают при неизмененных коронарных артериях. Риск развития атеросклероза существенно увеличивается при наличии таких факторов риска, как мужской пол, пожилой возраст, дислипидемия, артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД), табакокурение, избыточная масса тела, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем. В масштабных эпидемиологических исследованиях было показано, что между повышенным содержанием в плазме крови холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и риском развития атеросклероза (в том числе и коронарных артерий) существует четкая положительная связь, тогда как с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) эта связь носит обратный характер, т.е. уровень ЛПВП можно рассматривать как протективный фактор. В практической работе для выбора тактики гиполипидемической терапии достаточно определения в крови концентраций ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и триглицеридов (ТГ). Даже при незначительных изменениях в липидном спектре крови у больных стенокардией следует проводить липидоснижающую терапию.

Согласно данным Совета экспертов и методическим рекомендациям ВНОК, опубликованным в 2004 г., верхняя граница нормального ХС в сыворотке крови в российской популяции составляет 6, 2 ммоль/л. Эта величина была получена в результате проведенных популяционных исследований (1973–1976 гг.) в рамках программы липидных клиник. Однако, как сказано в IV пересмотре Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [2], с позиций профилактики атеросклероза и его осложнений (в частности, стабильной ИБС) желательно, чтобы уровень ОХС в сыворотке крови был <4, 5 ммоль/л; ТГ – <1, 7 ммоль/л, ХС ЛПНП – <2, 5 ммоль/л, а ХС ЛПВП – >1, 0 ммоль/л у мужчин и >1, 2 ммоль/л у женщин. Снижение уровня ОХС способствует уменьшению риска коронарных осложнений на 2%.

Мета–анализ 37 клинических исследований показал, что снижение уровня холестерина при гиполипидемической терапии достоверно ассоциируется с сокращением смертности от ИБС [3]. Поэтому важнейшим аспектом медикаментозной терапии у больных стабильной ИБС является применение лекарственных средств, снижающих уровень липидов в крови.

Существующие в настоящее время гиполипидемические препараты можно разделить на статины, секвестранты желчных кислот, никотиновую кислоту, фибраты и ингибиторы абсорбции холестерина. Все названные препараты снижают концентрацию ХС ЛПНП. Из всех указанных препаратов статины обладают относительно малым числом побочных эффектов и в настоящее время часто используются в качестве препаратов первой линии.

Как известно, механизм действия статинов обусловлен ингибицией ГМК–КоА–редуктазы, фермента, определяющего скорость синтеза холестерина на раннем этапе превращения гидроксиметил–глютарил коэнзима–А в мевалоновую кислоту. В результате развивающегося относительного дефицита внутриклеточного холестерина печеночная клетка увеличивает число апоВ–Е–рецепторов на своей мембране. Эти рецепторы связывают ХС ЛПНП и снижают его концентрацию в крови [4]. Итогом этих процессов является снижение в крови содержания ОХС, ЛПНП, ТГ, в то же время повышается содержание антиатерогенных ЛПВП. Препараты эффективно снижают ОХС и ХС ЛПНП, обычно увеличивая содержание ХС ЛПВП. В одном из важных исследований (Scandinavin Simvastatin Survival Study (4S)) отмечено достоверное снижение общей смертности и количества коронарных осложнений в результате приема статинов [5].

Среди статинов, появившихся в разные годы, наибольшей активностью отличается розувастатин

(Мертенил®, «Гедеон Рихтер») являющийся синтетическим статином III генерации. Выраженный ХС–снижающий эффект розувастатина связан с продолжительным периодом его полувыведения (19 ч), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС. Мертенил – один из немногих статинов, под влиянием которого активизируется синтез основного белка ЛПВП – аполипопротеина (апо)АI: его содержание повышается при применении различных доз розувастатина на 5–15%. В Российской Федерации розувастатин зарегистрирован в 2004 г. для применения у пациентов с гиперхолестеринемией (тип IIa) или смешанной гиперхолестеринемией (тип IIb), а также с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. Выпускаются таблетки Мертенила по 5, 10, 20 и 40 мг. Рекомендуемая суточная доза для стартовой терапии – 10 мг в сочетании с приемом пищи или изолированно. Для пациентов пожилого возраста или с почечной недостаточностью рекомендуемая стартовая терапия составляет 5 мг/сут. У пациентов с патологией почек возможно увеличение суточной дозы до 10 мг/сут.

Терапевтический эффект розувастатина появляется в течение 1–й нед. после начала терапии, через 2 нед. лечения эффект достигает 90%. Максимальное действие препарата регистрируется обычно к 4–й нед. и поддерживается при постоянном приеме. В ряде сравнительных исследований розувастатин превосходил другие статины по своей гиполипидемической активности. Так, в 6–недельном открытом рандомизированном исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут. по сравнению с эффективностью аторвастатина 10, 20, 40 или 80 мг/сут., симвастатина 10, 20, 40 или 80 мг/сут. и правастатина 10, 20 или 40 мг/сут. у пациентов с гиперхолестеринемией [6]. Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, аторвастатин в дозе 80 мг – на 50%, симвастатин в дозе 40 мг – на 47% и правастатин в дозе 40 мг – на 29%. В среднем снижение ХС ЛПНП при приеме розувастатина составляло 52–63% для доз 10–40 мг соответственно. В дозе 40 мг розувастатин снижал содержание ТГ на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины.

При изучении эффективности снижения холестерина с использованием розувастатина (MERCURI – Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy) в двух (MERCURI I и MERCURI II) сравнительных открытых рандомизированных 16–недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10–20 мг/сут. по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП [7]. В исследовании ASTEROID [8] в течение 24 мес. наблюдались 349 больных с ИБС, получавших розувастатин в дозе 40 мг/сут. Было достигнуто снижение в плазме концентрации ХС ЛПНП на 53, 2% до 60, 8 мг/дл, что сопровождалось достоверной регрессией объема атеросклеротических бляшек (в среднем на 6, 8%) и увеличением просвета коронарных артерий в стенозированных участках. Отмечалось увеличение концентрации в плазме ХС ЛПВП на 14, 7%.

Розувастатин может использоваться и при первичной профилактике. В длительном рандомизированном двойном слепом плацебо контролированном крупном клиническом исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) участвовало 17 802 пациента (мужчины 50 лет и старше, женщины 60 лет и старше) без явного сердечно–сосудистого или воспалительного заболевания [9, 10]. Исследование проводилось для изучения гипотезы: может ли применение розувастатина в дозе 20 мг 1 раз/сут. приводить к снижению риска ИМ, инсульта и других крупных сердечно–сосудистых событий у пациентов с низким или нормальным уровнем ХС ЛПНП (менее 130 мг/дл или 3, 36 ммоль/л) и повышенным сердечно–сосудистым риском, связанным с высоким уровнем С–реактивного белка (2, 0 мг/л или выше). Как известно, С–реактивный белок рассматривается как маркер воспаления и ассоциируется с возможностью повышать риск атеросклеротических сердечно–сосудистых осложнений (ССО). Большинство пациентов имели еще один фактор риска, включая АГ, низкий уровень ХС ЛПВП, метаболический синдром, семейный анамнез ранней ИБС или курение.

Результаты исследования у пациентов, принимавших розувастатин, показали:

• комбинированный риск ИМ, инсульта или сердечно–сосудистой смерти снизился почти в 2 раза (47%, р<0, 00001);

• риск ИМ уменьшился более чем в 2 раза (54%, р=0, 0002);

• риск инсульта стал ниже практически в 2 раза (48%, р=0, 002);

• общая смертность значительно снизилась (на 20%, р=0, 02).

Эти результаты сопровождались достоверным снижением уровня ХC ЛПНП в среднем на 50% (р<0, 0001) c достижением среднего уровня ХС ЛПНП 1, 42 ммоль/л (55 мг/дл). На 37% снизился уровень С–реактивного белка. Частота нежелательных побочных эффектов в сравниваемых группах достоверно не различалась, за исключением новых случаев СД, которые достоверно чаще наблюдались у получавших розувастатин (3, 0% против 2, 4%; р=0, 01). Предполагалось, что исследование продлится 5 лет, однако оно было досрочно приостановлено после того, как исследователи обнаружили значительные различия в частоте исходов между сравниваемыми группами больных в пользу розувастатина. Таким образом, исследование JUPITER показало, что у практически здоровых мужчин и женщин без гиперлипидемии, но с повышенными концентрациями высокочувствительного С–реактивного белка длительная терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут. значительно снижает риск развития ССЗ.

Сочетание статинов с антигипертензивными препаратами повышает активность последних. В связи с этим возникает вопрос: могут ли статины сами по себе оказывать гипотензивное действие? Известно, что лица с нормальным АД и гиперхолестеринемией в ответ на ментальный стресс отвечают избыточным повышением АД [11]. В экспериментальной работе [12] в опытах на крысах со спонтанной гипертензией (но нормальным липидным профилем) назначение статинов приводило к снижению АД с 204±6 до 184±5 мм рт. ст., что сопровождалось улучшением эндотелиальной функции и снижением вазоконстрикции, индуцируемой ангиотензином II, уменьшением экспрессии рецепторов АТ1 в стенке аорты на 50%. Активность клеточной NO–синтетазы увеличивалась на 209±46% по сравнению с контролем.

В исследовании Brisighela Heart Study [13] 1356 больных с гиперхолестеринемией рандомизировали и лечили в течение 5 лет либо диетой с низким содержанием жиров, либо холестирамином, либо гемфебразилом или статином. Отмечено, что особенно большим было снижение АД в группе больных, получавших правастатин (13%), в то время как у пациентов, принимавших препараты, отличные от статинов, АД снизилось лишь на 10%.

Эффект снижения АД у больных, получающих статины, не является стойким. Milionis H.J. [14] в своем обзоре, посвященном анализу антигипертензивного действия статинов, отметил, что влияние статинов на АД варьировало от нейтрального до благоприятного (снижение САД = 8–13 мм рт. ст., ДАД = 5–7, 8 мм рт. ст.). Как указывает Ю.М. Лопатин [15], еще в 1999 г. при исследовании небольшой группы пациентов с АГ и гиперхолестеринемией было отмечено достоверное усиление антигипертензивного действия эналаприла и лизиноприла при их сочетании со статинами [16]. Кроме того, полагают, что статины усиливают антигипертензивный эффект иАПФ антагонистов кальция (АК), но не атенолола и диуретиков [17].

В исследовании ASCOT–LLA прием аторвастатина в суточной дозе 10 мг у больных АГ обеспечил снижение частоты всех коронарных событий на 21%, фатальных и нефатальных инсультов – на 27%, случаев развития стабильной формы стенокардии – на 41%. В исследовании «ЭЛАСТИКА» [18] убедительно показана эффективность комбинации статинов и лизиноприла (Диротон) у больных с АГ и нарушениями липидного обмена.

Антигипертензивный эффект статинов связывают с их плейотропным действием, которое традиционно рассматривается как влияние статина на эндотелий в виде нормализации его функции – восстановлении барьерной функции, увеличении синтеза оксида азота (мощной вазодилатирующей субстанции). Кроме того, плейотропное действие статинов включает антитромботический эффект (снижение агрегации форменных элементов крови, повышение активности фибринолиза), антипролиферативный эффект (в отношении гладких мышечных волокон сосудов), противоспалительное и антиаритмическое действие, регресс гипертрофии левого желудочка и ряд других [19]. Снижение АД гипотетически связывают с дополнительным эффектом статинов в виде уменьшения изопреноидных промежуточных продуктов холестерина.

Таким образом, назначение статинов оказывает весьма благоприятное действие у лиц с АГ, сочетающейся с гиперлипидемией (при продолжающейся антигипертензивной терапии) или же без липидных нарушений (но с высоким риском ССО). В Европейских рекомендациях по лечению АГ (2007) по этому поводу безапелляционно сказано: «Гиполипидемические средства показаны всем больным АГ, страдающим сердечно–сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом 2–го типа, с целью снижения сывороточных уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП до <4, 5 ммоль/л (175 мг%) и <2, 5 ммоль/л (100 мг%) соответственно».

Возникает вопрос: следует ли назначать статины больным с АГ, если у них не повышен сывороточный уровень ОХС и ХС ЛПНП? В Европейских рекомендациях сказано следующее: «У больных АГ без явных признаков сердечно–сосудистых заболеваний, но с высоким сердечно–сосудистым риском (вероятность развития неблагоприятных исходов в течение 10 лет ≥20%) также возможно лечение статинами, даже если у них отсутствует повышение сывороточных уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП». Таким образом, у пациентов с высоким риском предполагается рутинное назначение статинов независимо от исходного показателя липидного спектра, так как в такой ситуации статины улучшают прогноз, предотвращают ИМ и инсульт. Естественно, что и в этих случаях следует назначать эффективные статины (розувастатин).

По сравнению с США, развитыми странами Европы и Азии в РФ частота назначения статинов невелика не только у больных с высоким риском ССО, но и с ИБС и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом. Это связано с:

• плохой приверженностью к терапии (отсутствием разъяснительной работы со стороны врача и неосведомленностью пациентов о пользе и целесообразности липидоснижающей терапии);

• стремлением к курсовому лечению больных статинами, что принципиально неверно, так как такая терапия должна проводиться постоянно;

• назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата, что связано с опасением врачей (в большинстве случаев необоснованным) получить побочные эффекты.

Согласно рекомендациям ВНОК, целевые уровни липидов для пациентов с ИБС следующие: общий ХС – <4, 5 ммоль/л, ХС ЛПНП – <2, 5 ммоль/л, холестерин ЛПВП для мужчин – 1 ммоль/л, для женщин – 1, 2 ммоль/л.

В России, по данным С.А. Шальновой. и соавт. [20], статины в течение 3 лет принимает менее 6% больных (из числа тех, кому они были назначены), причем зачастую в недостаточной дозировке, т.к. только 1/3 пациентов с ИБС, получающих статины, достигают целевого уровня ХС ЛПНП. При лечении гиперлипидемий следует назначать оптимальную, эффективную дозу статина, которая позволит не только добиться целевых значений ХС ЛПНП, но и в значительной мере предупредить развитие ССО, включая смертельные исходы. При выборе дозы статина врачу следует руководствоваться простым правилом: чем выше для пациента исходный риск ССО, тем более интенсивной должна быть липидоснижающая терапия с обязательным достижением целевого уровня ХС ЛПНП, который должен составлять для больных с очень высоким риском <2, 0 ммоль/л, а для больных с высоким риском – <2, 5 мм.

К наиболее частым побочным эффектам (≥2%) применения статинов относятся миалгия, запоры, астения, повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, γ–ГТ). Его трехкратное повышение не представляет существенной опасности, тем не менее рекомендуется выполнить тесты до начала лечения, а затем повторять их каждые полгода. На практике серьезное нарушение функции печени в сравнении с плацебо встречается довольно редко [21].

Возможно возникновение миалгий, объективно определяемой миопатии, диагноз которой устанавливается при 10–кратном превышении нормальной активности КФК плазмы. Пациента следует предупреждать о возможности возникновения болей в мышцах и мышечной слабости. Фатальные случаи редки – у 0–0, 12 пациента из 1 млн [22]. Следовательно, все вышеперечисленное не должно препятствовать назначению статинов (при наличии показаний).

Таким образом, своевременное применение статинов существенно снижает вероятность неблагоприятных сердечно–сосудистых событий, хотя этот эффект достаточно отсрочен. Вероятно, ожидание быстрого эффекта и является одной из причин редкого назначения статинов (в том числе и при ИБС). С другой стороны, преувеличенный страх врачей (и пациентов) перед появлением возможных нежелательных эффектов (повышения уровня АСТ, АЛТ и КФК) также сдерживает назначение статинов (в том числе и в полной дозе). Однако своевременный контроль позволяет устранить возникающие опасения.

**Список литературы**

1. Оганов Р.Г, Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и соавт. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР – Angina Treatment Pattern) // Кардиология. 2003. № 5. С. 9–15.

2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8 (6). Приложение 3.

3. Поздняков Ю.М., Волков В.С. Стенокардия. Диагностика и лечение. М.: Анахарсис, ПиАР–Медиа Групп, 2008.

4. Marchioli R. Beneficial effects of statins // Lancet. 1996. Vol. 348. Р. 1582.

5. Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 Petientswith Coronary Heart Disease: the Scanduinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. 1994. Vol. 344. Р. 1383–1389.

6. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // Am J Cardiol. 2003. Vol. 92. Р. 152–160.

7. Schuster H., Barter P., Stender S. et al. MERCURI I Study Group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rozuvastatin Therapy (MERCURY I) study // Am Heart J. 2004. Vol. 147. Р. 705–712;

in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II) // Am Heart J. 2006. Vol. 151. Р. 975.e1–e9.

8. Nissen S.E. et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high–intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial // JAMA. 2006. Vol. 295. Р. 1556–1565.

9. Ridker P.M. et al. For the JUPITER Study Group. Rosuvastаtin to Prevent Vascular Events in Men and Women With Elevated C–Reactive Protein // N Engl J Med. 2008. Vol. 359. Р. 2195–2207.

10. Ridker P.M. et al. Jupiter Trial Study Group. Reduction C–reactive Proteinand Ldkl Cholesterol and Cardiovascular Event Rates Afteriniation of Rosuvaststin: A Prosoectivestudy of the JUPITER trial // Lancet. 2009. Vol. 373. Р. 1175–1182.

11. Sung B.H., Izzo J.L., Wilson M.F. Effect of Cholesterol Reductionon on Bp Response to Mental Stress in Patients With High Cholesterol // Am J Hypertens. 1997. Vol. 10. Р. 592–599.

12. Wassman S., Laufs U., Baumer A.T. et al. HMG–CoA Reductase Inhibitors Improve Endothelial Dysfunction in Normocholesterolemic Hypertension Via Reduced Production of Reactive Oxygen Species // Hypertension. 2001. Vol. 37. Р.1450–1457.

13. Borghi C., Dormi A., Veronesi М. et al. Association With Different Lipid–Lowering Treatment Strategies and Blood Pressure Control in the Brisighella Heart Study // Am Heart J. 2004. Vol. 148. Р. 285–292.

14. Milionis H.J., Libiropouljus E.N., Elisaf M.S., Mikhailidis D.P. Analysis of Antihypertensive Effect of Statins. Curr Hypertens Rep. 2007. Vol. 9. Р. 175–183.

15. Лопатин Ю.М. Гиполипидемическая и антитромбоцитарная терапия у больных артериальной гипертонией. Руководство по артериальной гипертонии. М.: Media Medica, 2005. С. 690–701.

16. Sposito A.C., Mancur A.P., Coelbo O.R. et al. Additional Reduction in Blood Pressure After Cholesterol–Loweringtreatmentby Statins in Hypercholesterolemic Patientsusingangiotensin–Convertingenzymeinhibitors // Am J Cardiol. 1999. Vol. 83. Р. 1497–1499.

17. Borgi C., Dormi A., VeronesiМ. et al. Use of Lipid Lowering Drugs and Blood Pressure Control in Patients With Arterial Hypertension // Clin Hypertens. 2002. Vol. IV (IV). Р. 1–9.

18. Агеев Ф.Т., Плисюк А.Г., Кулев Б.Д. и соавт. Эффективность и безопасность комбинированной терапии лизиноприлом и симвастатином – результаты исследования «ЭЛАСТИКА» // Российский кардиологический журнал. 2009. № 1 (75).

19. Ершова А.К. О применении статинов у больных с артериальной гипертонией // РМЖ. 2010. № 22. С. 1–6.

20. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно–сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 4 (1). С. 4–9.

21. Heart Protection Study CollaboratiuveGroup. MRC/BHF Heart Protection Studying Cholesterol Lowering Withsimwvastatin in 20536 High–Riskoindividuals: A Randomized Placebo–Controlled Trial // Lancet. 2002. Vol. 360. Р. 7–22.

22. Staffa I.A. et al. Cerivastatin and Reports of Fatal Rhabdomyolysis // N Engl J Med. Vol. 202. Р. 539–540.