

УДК 616.1-053.8-08

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

^{1,2}С.А. Уразгильдеева, ¹Д.М. Маленковская, ^{1,2}В.С. Гуревич¹ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова
Федерального медико-биологического агентства»²Научно-клинический и образовательный Центр «Кардиология» СПбГУ^{1,2}S.A. Urazgildeeva, ¹D.G. Malenkovskaja, ^{1,2}V.S. Gurevich

STATIN THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

¹Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency²Scientific-clinical and educational centre «Cardiology», St. Petersburg State University

РЕФЕРАТ: У 50 пожилых больных с гиперхолестеринемией изучена эффективность и безопасность терапии статинами. При использовании среднетерапевтических доз препаратов за время наблюдения 16 недель отмечено снижение ХС ЛПНП на 49,9%. Изменения содержания С-РБ носили разнонаправленный характер. На фоне терапии аторвастатином 10 мг и симвастатином 20-30 мг серьезных побочных эффектов не было.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперхолестеринемия, пожилые пациенты, статины, эффективность, безопасность.

SUMMARY: The efficacy and safety of statin treatment was revealed in 50 elderly patients with hypercholesterolemia. 49,9% reduction in LDL cholesterol level was resulted from 16 weeks of statin therapy in low to moderate doses. The influence on C-РБ was inconsistent. Both atorvastatin 10 mg and simvastatin 20-30 mg were well tolerated. No serious adverse events were detected.

KEYWORDS: hypercholesterolemia, elderly patients, statins, efficacy, safety.

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклеротическим изменением сосудов, являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения развитых стран мира. При этом смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии в России – одна из самых высоких в мире [14]. В последние десятилетия наблюдается тенденция к снижению возраста клинических проявлений атеросклероза, в том числе коронарного. ИБС существенно «помолодела», и случаи инфаркта миокарда или стенокардии у лиц моложе 40 лет регистрируются довольно часто. В то же время в большинстве развитых стран продолжительность жизни увеличивается, и растет число кардиологических пациентов старших возрастных групп. Эти больные требуют индивидуального подхода к назначению медикаментозной терапии и учета как возрастных особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы, так и измененной с возрастом чувствительности к фармакологическим средствам. Необходимость применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – статинов, существенно снижающих частоту коронарных событий и сердечно-сосудистую и общую смертность, в комплексной терапии кардиологических больных любого возраста и пола не вызывает сомнений [2, 5]. Однако существующее до настоящего времени некоторое предубеждение против использования

этого класса препаратов у пожилых пациентов диктует необходимость тщательного изучения эффективности и безопасности использования статинов у этой категории больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение безопасности применения статинов у пожилых больных с гиперхолестеринемией, а также их влияния на липидный спектр и уровень С-реактивного белка (С-РБ).

Материалы и методы. В открытое плацебо-неконтролируемое исследование включены 50 больных с гиперхолестеринемией в возрасте от 60 до 79 лет (средний возраст 68,94±4,51 лет). Большинство обследованных – 43 человека – составляли женщины в периоде постменопаузы длительностью от 7 до 28 лет.

Среди включенных в исследование лиц преобладали больные ИБС – 44 человека. У 40 из них регистрировалась также артериальная гипертензия, обусловленная гипертонической болезнью (ГБ). ГБ II ст. без ИБС была диагностирована у шестерых обследованных. У большинства больных ИБС была диагностирована стенокардия напряжения (СН). У 18 была СН II функционального класса, у 16 – III функционального класса. У 2 больных отмечались приступы спонтанной стенокардии. 17 больных перенесли в прошлом острый инфаркт миокар-

да (в сроки от 1 до 13 лет), 9 – острое нарушение мозгового кровообращения (от 2 до 8 лет назад). Аорто-коронарное шунтирование было выполнено одной из женщин за год до включения в исследование. Проявления сердечной недостаточности не выше II функционального класса по классификации NYHA были зарегистрированы у 19 пациентов. У 2 больных был документирован синдром слабости синусового узла, у 2 – постоянная атриоventрикулярная блокада I ст., у 5 – фибрилляции предсердий (в 2 случаях – постоянная форма, в 3 – пароксизмальная). Гиперлипидемия IIa типа по классификации D.Fredricson была выявлена у 37 больных, IIb типа – у 13. Гипо- α -холестеринемия с уровнем ХС ЛПВП ниже 1,2 ммоль/л для женщин и 1,0 ммоль/л для мужчин регистрировалась у 28 больных. При анализе факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний учитывалось наличие сахарного диабета, наследственной отягощенности по ИБС, курения. На основании данных роста и веса рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле G.Brey. Согласно классификации ВОЗ (1997г.), критерием установки диагноза ожирения считался ИМТ $\geq 30,0$ кг/м². Таких больных среди обследованных было 8. Такое же количество больных страдало сахарным диабетом 2 типа. Случаи раннего развития ИБС у родственников первой степени родства по женской или мужской линии отмечены практически у половины обследованных больных. 14 обследованных курили на момент обследования или в прошлом. Все пациенты соблюдали гиполипидемическую диету в соответствии с рекомендациями Национальной Образовательной Программы по Холестерину (NCEP, ATP III TLC) и Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотра, 2012 г.

Больные были случайным образом разделены на 2 группы. 20 больных получали препарат аторвастатин (ЛИПРИМАР, Пфайзер) в дозе 10 мг, 30 больных – симвастатин (СИМВАГЕКСАЛ, Гексал) в дозе 20, а при необходимости – 30 мг. Продолжительность терапии составила от 1 до 12 месяцев. Показатели липидного спектра сыворотки, содержание С-РБ и ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) оценивались до начала терапии, через 4 недели (при назначении аторвастатина) и

через 4 и 16 недель у больных, получавших симвастатин. В дальнейшем при продленном наблюдении до 12 месяцев существенных изменений показателей липидного спектра и безопасности зарегистрировано не было.

Забор крови для исследования осуществлялся утром после 14-часового голодания. Цельная кровь отбиралась в сухие пластиковые вакуумные пробирки для получения сыворотки. Полученная в ходе центрифугирования (30 минут при 2000 г) сыворотка тестировалась на наличие гемоглобина для исключения гемолиза.

Определение липидного спектра выполняли колориметрическим ферментативным методом на биохимическом анализаторе RX-IMOLA (RANDOX, Великобритания). Уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли с использованием реагентов фирмы RANDOX, Великобритания. Расчет содержания ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) осуществляли по формуле M. Friedwald [9]. Содержание С-РБ определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе RX-IMOLA (RANDOX, Великобритания) с использованием реагентов фирмы RANDOX, Великобритания. Активность ферментов АСТ, АЛТ, КФК определяли на биохимическом анализаторе RX-IMOLA (RANDOX, Великобритания) с использованием реагентов фирмы RANDOX, Великобритания.

Статистическая обработка результатов выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica, v.6.0., Micro Cal Origin, v.2.8). Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и средней ошибки среднего значения. Для изучения достоверности различий двух независимых выборок применялись методы непараметрической статистики с использованием критериев Вилкоксона и Фишера, а также однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты. Динамика липидных показателей больных, получавших лечение статинами, представлена в таблице 1.

В ходе исследования было достигнуто достоверное снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП и

Таблица 1

Показатели липидного спектра сыворотки у пожилых больных с гиперхолестеринемией в динамике терапии статинами

	До начала терапии	Через 4 недели	Через 16 недель	Достоверность разницы (ANOVA)
Общий ХС, ммоль/л	7,23 \pm 1,28	5,1 \pm 1,05	4,53 \pm 0,53	F=121,53 p<0,00001
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,03 \pm 1,17	3,03 \pm 1,05	2,52 \pm 0,47	F=125,11 p<0,00001
ТГ, ммоль/л	2,20 \pm 1,15	1,69 \pm 0,83	1,36 \pm 0,51	F=14,41 p<0,0005
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 \pm 0,299	1,33 \pm 0,298	1,38 \pm 0,298	F=5,9 p<0,05

ТГ. Так, уровень общего ХС снизился за 16 недель с $7,23 \pm 1,28$ до $4,53 \pm 0,53$ ммоль/л, или на 37,3%. При раздельном анализе гиполипидемического действия различия между подгруппами, получавшими симва- и аторвастатин, были недостоверными. Содержание ХС ЛПНП снизилось на 49,9 % и достигло практически целевого значения для данной выборки больных. При этом целевое значение ХС ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л зарегистрировано у 37 больных.

Существенного снижения содержания ТГ – на 23,2% удалось достичь уже через 4 недели терапии, а через 16 недель этот показатель был на 38,2% ниже исходного и составлял $1,36 \pm 0,51$ ммоль/л.

Содержание ХС ЛПВП повысилось в среднем на 13,1%: с $1,22 \pm 0,299$ ммоль/л до $1,38 \pm 0,298$ ммоль/л (разница оказалась статистически достоверной). Еще более существенное повышение ХС ЛПВП было зарегистрировано у больных с гипо-α-холестеринемией. У этих больных уровень ХС ЛПВП повысился с $0,99 \pm 0,12$ ммоль/л до $1,16 \pm 0,22$ ммоль/л, что составило 17,2%. При расчете критерия Вилкоксона разница оказалась статистически высокодостоверной ($T=46,0$; $Z=2,61$; $p=0,009$).

У 30 больных анализировалось также изменение уровня С-РБ на фоне применения статинов. В отличие от показателей липидного спектра, исходное содержание С-РБ у больных весьма существенно различалось. Разнонаправленными оказались и его изменения под влиянием терапии. В связи с этим, а также учитывая небольшой объем выборки, для оценки влияния терапии статинами на уровень С-РБ были применены методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий Вилкоксона. Несмотря на то, что за время наблюдения количество пациентов с нормальными значениями С-РБ (до 3,0 мг/л) выросло с 20 до 25, разница по подгруппам до лечения и через 16 недель терапии при расчете точного критерия Фишера оказалась недостоверной ($p=0,08$). Не удалось выявить разницы и с использованием критерия Вилкоксона ($T=423,0$; $Z=1,69$; $p=0,09$).

Для оценки безопасности использования статинов проводили мониторинг активности ферментов – АЛТ, АСТ и КФК. Как представлено в таблице 2, за время терапии существенных изменений ни одного из показателей выявлено не было.

Таблица 2

Показатели активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки у пожилых больных с гиперхолестеринемией в динамике терапии статинами

	До начала терапии	Через 4 недели	Через 16 недель
АЛТ, Е/л	$20,87 \pm 9,53$	$18,37 \pm 6,94$	$20,07 \pm 7,86$
АСТ, Е/л	$19,93 \pm 9,36$	$21,37 \pm 8,25$	$23,0 \pm 8,87$
КФК, Е/л	$82,70 \pm 41,01$	$81,90 \pm 38,31$	$87,97 \pm 56,99$

Так активность АЛТ через 16 недель терапии колебалась у разных больных от 7 до 46 Е/л (внутрилабораторные нормы составляли 41 Е/л для мужчин и 31 Е/л для женщин). У одной из больных, получавших симва- и аторвастатин, наблюдалось повышение активности АЛТ до 2 ВГН (верхняя граница нормы) через 16 недель терапии. Препарат был отменен, выполнено УЗИ брюшной полости и детальное исследование функции печени. Больная получила курс лечения по поводу выявленного холестаза. Активность КФК через 16 недель терапии в большинстве случаев не превышала нормальных значений в 170 Е/л для женщин и 190 Е/л для мужчин. У двух больных (женщин 68 и 76 лет) выявлено повышение активности КФК до 1,5 ВГН, не сопровождавшееся никакими другими симптомами, что, безусловно, не являлось основанием для прекращения терапии статинами.

Обсуждение. Терапия больных ИБС и ГБ, а также вопросы первичной профилактики лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время регламентируются целым рядом Национальных рекомендаций, разработанных с учетом существующих американских и европейских рекомендаций, а также результатов многоцентровых исследований. При этом необходимо отметить, что подходы к медикаментозной терапии у пациентов пожилого возраста практически не отличаются от общих для всех больных принципов лечения сердечно-сосудистой патологии. Однако применение некоторых групп препаратов является предпочтительным, а в некоторых случаях может потребоваться коррекция дозы используемых лекарственных средств.

Как показали многолетние исследования датских исследователей, значение гиперхолестеринемии для развития ИБС с возрастом снижается [11]. Авторы публикации предлагают учитывать этот факт при решении вопроса о гиполипидемической терапии пожилых лиц. Однако при этом речь идет только о первичной профилактике для больных без ИБС. Благодаря результатам целого ряда крупных рандомизированных исследований (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, HPS, GREACE, MIRACL) вопрос о назначении статинов в качестве базисной терапии больных ИБС, а также лиц с гиперхолестеринемией и факторами риска ИБС решен однозначно положительно [1]. Среди пациентов, включенных в исследования, определенную долю составляют лица пожилого возраста. В то же время при публикации результатов не всегда представляется отдельный анализ по этой категории больных. Заслуживает внимания существенное снижение риска сосудистых осложнений у больных старше 75 лет при длительной терапии симва- и аторвастатином в дозе 40 мг по результатам одного из самых крупных исследований – Heart Protection Study (HPS) [10].

В последние годы в мире наметилась тенденция к назначению статинов в больших, а зачастую и максимальных дозах. Вероятнее всего, это происходит в связи с публикацией результатов исследований REVERSAL, ASTEROID, ESTABLISH, в которых оценивалась способность статинов замедлить прогрессирование или даже вызвать регрессию атеросклеротических изменений сосудов [4, 12]. В нашем исследовании мы показали высокую гиполипидемическую эффективность терапии статинами у пожилых больных уже в начальных дозах: 10 мг аторвастатина и 20-30 мг симвастатина. В среднем через 4-16 недель были достигнуты целевые значения ХС ЛПНП, а снижение ХС ЛПНП от исходного уровня составило 49,9%. Этот результат значительно превосходит опубликованные данные по эффективности исследованных статинов в среднетерапевтических дозах [7]. Такой быстрый и значительный эффект может быть объяснен более высокой чувствительностью пациентов старшей возрастной группы к медикаментозной терапии. Поэтому для пожилых больных целесообразно начинать лечение с минимальных доз и крайне осторожно осуществлять коррекцию дозы.

Заслуживает внимания выявленное нами выраженное положительное влияние терапии статинами на уровень ХС ЛПВП у пациентов с гипо- α -холестеринемией. Это тем более важно, поскольку ЛПВП обладают антиоксидантными функциями, а с возрастом естественный антиоксидантный потенциал плазмы снижается [4].

Неоднозначными оказались результаты влияния статинов на уровень С-РБ в исследованной нами популяции. Большинство авторов сообщает о снижении этого показателя во время терапии статинами, в том числе и в рамках многоцентровых исследований [3]. У части наших пациентов даже исходные значения С-РБ были значительно выше нормальных. В литературе также есть данные о по-

вышении С-РБ с возрастом [13]. Скорее всего, это связано с наличием у пожилых больных большого количества сопутствующих заболеваний, и в этом случае затруднительно оценить значение маркеров воспаления в патогенезе атеросклероза. Тем более сложно интерпретировать влияние терапии на эти показатели.

Более важным представляется вопрос о безопасности проводимой терапии статинами. Несмотря на то, что риск развития побочных эффектов при назначении статинов очень невысок и, по данным различных исследований, составляет от 2,8 до 5,1% [3, 10], лечение пожилых пациентов требует особого внимания к этому вопросу. Действительно, эта категория представляет собой группу риска в отношении развития наиболее серьезных осложнений гиполипидемической терапии: токсического воздействия на печень и мышечную ткань. Связано это как с возрастным снижением активности ферментных систем печени, так и с приемом большого количества медикаментов, на них влияющих [15]. Общепризнанно, что серьезным побочным эффектом является 3-кратное повышение активности трансаминаз или 10-кратное бессимптомное повышение активности КФК (5-кратное – при наличии клиники миопатии или рабдомиолиза). В нашем исследовании мы практически не выявили значимого повышения активности печеночных ферментов и КФК за время терапии аторва- и симвастатином. Вероятно, это обусловлено использованием небольших доз препаратов, которые, тем не менее, оказались эффективными у данной категории больных.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что терапия статинами в среднетерапевтических дозах у пожилых больных, в том числе у женщин в постменопаузе, безопасна и приводит к выраженному гиполипидемическому эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Значение гиполипидемических средств в предупреждении сердечно-сосудистой смертности и тяжелых осложнений ишемической болезни сердца // *Болезни сердца и сосудов*. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 53-58.
2. Аронов Д.М. Широкое применение статинов – основа вторичной профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний // *Болезни сердца и сосудов*. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 40-44.
3. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы // *Сердце*. – 2003. – Т.4, № 10. – С. 190-192.
4. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo / A.N. Klimov, V.S. Gurevich, A.A. Nikiforov [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1993. – Vol. 100. – P. 13-18.
5. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study / V. Shalev, G. Chodick, H. Silber [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 260-268.
6. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome. Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1061-1068.
7. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 1071-1080.

8. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis; the ASTEROID trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 1583-1584.
9. Friedwald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in lasma without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499-502.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
11. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study / A. Iversen, J.S. Jensen, H. Scharling [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 20. – P. 139-144.
12. Knopp R.H. Drug treatment of lipid disorders // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 498-511.
13. Macy E.M., Hayes T.E., Tracy R.P. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications // Clin. Chem. – 1997. – Vol. 43. – P. 52-58.
14. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the word / F. Levi, F. Lucchini, E. Negri [et al.] // Heart. – 2002. – Vol. 88. – P. 119-124.
15. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly / M.A. Cabrera, R.M. Dip, M.O. Furlan [et al.] // Clinics. – 2009. – Vol. 64. – P. 273-278.