



Статины: кому и в каких случаях они показаны?

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0008

© Павел Прокопьевич Малышев, Юлия Андреевна Шувалова, Александр Иванович Каминный

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Малышев ПП, Шувалова ЮА, Каминный АИ. Атеросклероз и дислипидемии. Статины: кому и в каких случаях они показаны? 2019;4(37):69-73. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0008

Абстракт

Хотя этиология атеросклероза на сегодняшний день недостаточно ясна, однако известны факторы риска (ФР), значительно повышающие вероятность его развития, при этом почти половина из основных ФР развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представляют собой нарушения липидного обмена. Многочисленные клинические исследования, в которых основным вмешательством были статины, показали, что более низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) ассоциирован со снижением случаев сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и фатальных. В настоящей статье, с учетом недавно опубликованных рекомендаций Европейского общества кардиологии и Европейского общества атеросклероза, на конкретных примерах рассматриваются показания для назначения статинов пациентам разных категорий сердечно-сосудистого риска в зависимости от базальных уровней ХС ЛНП. Особое внимание уделяется показаниям для назначения статинов у пациентов умеренного и низкого сердечно-сосудистого риска, определению исходного риска у пациентов, уже находящихся на лекарственной терапии, а также назначению статинов при различных сопутствующих клинических состояниях. Эти вопросы наиболее актуальны для практикующих врачей, поскольку статины являются основными средствами для коррекции гиперхолестеринемии и своевременное их назначение позволяет снизить сердечно-сосудистую и общую смертность в популяции.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, факторы риска, статины.

Statins: to whom and in what cases are they indicated?

PP Malyshev, JA Shuvalova, AI Kaminny

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Although the etiology of atherosclerosis is not sufficiently clear to date, however, there are known risk factors (RF) that significantly increase the likelihood of its development, with almost half of the main RF of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) are lipid metabolism disorders. Numerous clinical studies in which statins were the main intervention have shown that lower levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol are associated with a decrease in cardiovascular complications, including fatal ones. In this article, taking into account the recently published recommendations of the European society of cardiology and the European society of atherosclerosis, indications are considered for the prescribing of statins in patients of different categories of cardiovascular risk, depending on the basal levels of LDL. Particular attention is paid to the indications for the administration of statins in patients with moderate and low cardiovascular risk, the determination of the initial risk in patients already on drug therapy, as well as the prescribing of statins in various comorbid clinical conditions. These issues are most relevant for practitioners, as statins are the main means for the correction of hypercholesterolemia, and their timely administration can reduce cardiovascular and mortality in the population.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular risk, risk factors, statins.

К настоящему времени идентифицирован целый ряд факторов риска (ФР) атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди них выделяют основные, дополнительные и нетрадиционные ФР; к основным относят пожилой возраст, повышение уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов, не относящихся к липопротеинам высокой плотности (ХС не-ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), снижение уровней ХС ЛВП, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), хроническую болезнь почек (ХБП), курение и семейный анамнез атеросклеротических ССЗ [1]. Таким образом, по меньшей мере четыре из них относятся к липидному профилю. Риск ССЗ особенно возрастает при наличии у пациента нескольких ФР. Так, относительно 40-летнего некурящего мужчины с уровнем систолического артериального давления (САД) 120 мм рт. ст., с уровнем общего ХС 4,8 ммоль/л, без признаков нарушения углеводного обмена и гипертрофии левого желудочка риск при наличии одного из 3 ФР (курения, гиперхолестеринемии (ГХС), АГ) возрастает в 1,5–2,5 раза, при сочетании двух факторов – в 2,5–4 раза, а при сочетании трех факторов – почти в 6 раз [2]. Устранение имеющихся у пациента ФР и составляет основу профилактики и лечения атеросклеротических ССЗ в настоящее время.

В мероприятиях по коррекции ФР снижение ХС плазмы является первоочередной задачей для профилактики атеросклероза. Как показали многочисленные клинические исследования со статинами, более низкий уровень ХС ЛНП ассоциировался со снижением случаев сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных [3]. Однако вопрос заключается в следующем: кто из пациентов получит наибольшую пользу от назначения статинов? Тут не обойтись без определения понятия «сердечно-сосудистого риска», под которым понимают вероятность развития у пациента фатального или нефатального атеросклеротического сердечно-сосудистого осложнения (события) за определенный период времени.

Европейское общество атеросклероза выделяет четыре категории сердечно-сосудистого риска (ССР) [4]. Категорию «очень высокого риска» составляют: 1) больные с документированным атеросклеротическим ССЗ, 2) пациенты с СД с признаками поражения органов-мишеней или наличием по крайней мере трех основных ФР или пациенты с ранним началом длительно текущего (> 20 лет) СД 1 типа, 3) больные с тяжелым поражением почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²), 4) лица с рассчитанным показателем SCORE $\geq 10\%$, 5) пациенты с семейной ГХС с атеросклеротическим ССЗ/основным ФР.

Что же такое оценка риска по SCORE? Сейчас доступны разные системы оценки ССР. С 2003 г. европейские медицинские сообщества рекомендуют пользоваться системой SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), которая оценивает 10-летний риск фатального атеросклеротического «события». Риск

оценивают по 5 основным ФР: полу, возрасту, статусу курения, уровням САД и общего ХС. Необходимо подчеркнуть, что система SCORE предназначена для лиц, не страдающих атеросклеротическими ССЗ.

Что такое «очень высокий» ССР? Согласно SCORE, очень высокий риск – это наступление смерти от атеросклеротического ССЗ в течение ближайших 10 лет с вероятностью $\geq 10\%$.

К категории «высокого риска» относят: 1) лиц со значительно выраженными изолированными ФР, в частности, с уровнем общего ХС > 8 ммоль/л, ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст., 2) пациентов с семейной ГХС без других основных ФР, 3) больных с СД без поражения органов-мишеней, с длительностью СД > 10 лет или еще одним дополнительным ФР, 4) пациентов с умеренной степенью поражения почек (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²), 5) лиц с рассчитанным показателем SCORE $\geq 5\%$ и < 10%.

К категории «умеренного» риска относят: 1) пациентов с СД (1 типа – в возрасте < 35 лет, 2 типа – в возрасте < 50 лет) с длительностью заболевания < 10 лет, без других ФР, 2) лиц с рассчитанным показателем SCORE < 5%.

К категории «низкого» риска относят лиц с показателями SCORE < 1%.

Кому из них показаны статины? Остановимся на конкретных примерах. Допустим, перед нами пациент с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесший инфаркт миокарда, с уровнем ХС ЛНП 3,6 ммоль/л; другая пациентка, перенесшая каротидную эндартерэктомию с уровнем ХС ЛНП 3,8 ммоль/л; еще пациент с аневризмой брюшной аорты с уровнем ХС ЛНП 4,7 ммоль/л. Разные больные, но что их всех объединяет? Объединяет их то, что они страдают ССЗ, в основе которых лежит атеросклероз, но только разных сосудистых бассейнов. Показано ли им лечение статинами и почему? Ответ – «да», так как это больные с установленным заболеванием с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Теперь другая категория пациентов. Допустим, перед нами пациентка с СД и диабетической полинейропатией. Затем – пациент с ХБП, со значительным снижением СКФ, что соответствует 4 стадии почечной дисфункции. Далее – пациент без диабета и ХБП, но с наличием множества ФР, таких как возраст (69 лет), повышенные уровни общего ХС и ХС ЛНП (6,8 и 4,8 ммоль/л соответственно), АГ (САД – 155 мм рт. ст.), курение и ожирение I ст. Итак, представлены совершенно различные пациенты, но что их всех объединяет? Их объединяет отсутствие атеросклеротического ССЗ. Показано ли им лечение статинами и почему? Ответ – «да», поскольку у этих больных имеются заболевания, эквивалентные по своему риску ССЗ атеросклеротического генеза. Таким образом, хотя у этих пациентов еще нет сосудистого заболевания, но риск фатальных осложнений такой же высокий, как и при наличии этих заболеваний.

Следующая группа пациентов: больная с тяжелой АГ (уровень САД – 180 мм рт. ст.); пациент 27 лет с выраженной ГХС (общий ХС – 8,9 ммоль/л, ХС ЛНП – 7,23 ммоль/л), вероятно, с семейной ГХС; больная с легкой формой СД и АГ; пациент с ХБП, с умеренно выраженной дисфункцией (показатель СКФ соответствует стадии 3а). У всех этих лиц нет признаков атеросклеротического заболевания. Показано ли им лечение статинами и почему? Ответ будет неоднозначным: «да» – у большинства перечисленных лиц вследствие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и «нет» – у меньшинства (при наличии низких уровней ХС ЛНП, о чем речь пойдет ниже).

Наиболее сложной категорией в отношении показаний к назначению статинов для практического врача являются пациенты с умеренным ССР, другими словами, чем определяется необходимость назначения статинов у лиц при отсутствии заболевания атеросклеротического генеза?

Допустим, перед нами – практически здоровая женщина 30 лет, с исходно низким риском по шкале SCORE (< 1%). Показано ли ей лечение статинами? С учетом ее категории риска («низкая») и уровня ХС ЛНП (2,8 ммоль/л) статины ей не показаны (таблица 1). Пациентке рекомендуется продолжать придерживаться здорового образа жизни. Другой пример: практически здоровый мужчина 40 лет, с исходно умеренным ССР по SCORE (4%). Показано ли ему лечение статинами и почему? С учетом того, что он относится к категории «умеренного риска» и уровень его ХС ЛНП составляет 4,4 ммоль/л, назначение статинов будет оправданно лишь в том случае, если изменение образа жизни (соблюдение диеты, увеличение физической активности) не приведет к достижению целевого уровня ХС ЛНП, который, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии 2019 года, у лиц умеренного риска должен быть менее 2,6 ммоль/л.

Врач должен следовать правилу: чем выше риск, тем ниже пороговое значение ХС ЛНП для начала терапии статинами. Так, если в категории низкого риска пороговое значение для назначения статинов (при неэффективности немедикаментозных мер) – это уровень ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л, то в категории умеренного риска пороговый уровень ХС ЛНП будет составлять $\geq 2,6$ ммоль/л. Если в категории высокого риска статины (при неэффективности немедикаментозных мер) будут показаны при уровне ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, то в категории очень высокого риска они будут необходимы при уровне ХС ЛНП $\geq 1,4$ ммоль/л.

Можно ли с помощью таблицы SCORE, которая определяет вероятность фатального сердечно-сосудистого «события» за 10-летний период, оценить вероятность не только фатальных, но и нефатальных осложнений, или, другими словами, определить суммарный (совокупный) сосудистый риск? Такой риск оценить можно: суммарный риск осложнений

у мужчин – втрое, а у женщин – вчетверо выше, чем фатальных, следовательно, полученное значение надо умножить на 3 для мужчин и на 4 – для женщин. При использовании электронной версии SCORE возможен автоматический расчет риска.

Несмотря на практичность, система SCORE является недостаточно точной оценкой ССР, поскольку она не учитывает других важных ФР, кроме перечисленных. Можно ли как-то усилить оценку риска по шкале SCORE? Известно, что важным модификатором риска является ХС ЛВП. Его уровень особенно важно учитывать у лиц умеренного риска. Допустим, у некурящего мужчины в возрасте 60 лет 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (без учета ХС ЛВП) составляет 4,4%, и, таким образом, пациент относится к категории «умеренного риска». Однако с учетом ХС ЛВП у данного больного, сниженного до 0,8 ммоль/л, пациент перемещается в категорию «высокого риска» (SCORE 5,6%), что обычно требует более интенсивных мероприятий по коррекции риска и назначения статинов.

Можно ли оценить исходный риск у пациентов, уже получающих терапию? Допустим, у больной с АГ, получающей антигипертензивные препараты, риск по SCORE составляет 2%, а у пациента, уже получающего аторвастатин, – 4%. Каким был их исходный риск? Установлено, что на лечении снижение ССР составит не более $\frac{1}{3}$ от исходного; таким образом, в нашем примере исходно риск в первом случае составлял 3%, а во втором – 6%.

Говоря о показаниях к назначению статинов в различных клинических ситуациях, необходимо подчеркнуть следующее. Больные с семейной ГХС даже без клинических проявлений атеросклероза относятся к категории «высокого риска», поэтому, во всяком случае этим больным, мы должны назначать статины в высоких дозах. Особенности назначения статинов у пациентов других групп (женщины, пожилые, больные с периферическим атеросклерозом, ХБП) зависят от конкретной клинической ситуации. Так, в рамках первичной профилактики ССЗ лечение статинами будет показано только лицам высокого и очень высокого риска, а в рамках вторичной профилактики – всем больным. Польза от назначения статинов (снижение ССР) была убедительно показана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях [5].

Неоднозначные данные по назначению статинов существуют у больных с ХБП. Больные с ХБП 3–5 стадий – это пациенты высокого и очень высокого ССР. Им показана монотерапия статинами или их комбинация с эзетимибом. Однако у пациентов на гемодиализе подход к назначению статинов отличается. Так, в исследовании 4D, включавшем пациентов на гемодиализе, которые получали аторвастатин в дозе 20 мг/сут, были получены противоречивые результаты: с одной стороны, отмечено достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, с другой – достоверное

Таблица 1. Показания к терапии статинами в зависимости от ССР и уровня ХС ЛНП [адаптировано из 4]

Суммарный сердечно-сосудистый риск (SCORE), %	Уровни ХС ЛНП					
	< 1,4 ммоль/л	1,4 – < 1,8 ммоль/л	1,8 – < 2,6 ммоль/л	2,6 – < 3,0 ммоль/л	3,0 – < 4,9 ммоль/л	≥ 4,9 ммоль/л
< 1 (низкий)	1	1	1	1	2	3
Класс*/уровень**	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
≥ 1 – < 5 (умеренный)	1	1	1	2	2	3
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
≥ 5 – < 10 (высокий)	1	1	2	3	3	3
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
≥ 10 (очень высокий)	1	2	3	3	3	3
Класс/уровень	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Примечание: 1 – рекомендации по модификации образа жизни; 2 – рекомендации по модификации образа жизни, возможно назначение лекарства в случае неэффективности немедикаментозного вмешательства; 3 – рекомендации по модификации образа жизни и лекарственная терапия; * класс рекомендаций; ** уровень доказательности.

увеличение случаев фатального инсульта [6]. Далее, в исследовании AURORA с использованием розувастатина 10 мг/сут у больных, находившихся на гемодиализе, обнаружено достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и показателя общей смертности [7]. В исследовании SHARP, включавшем как больных на гемодиализе, так и без него и получавших комбинацию симвастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг в сутки, было отмечено достоверное уменьшение ССР [8]. Однако при дальнейшем анализе результаты у больных, находившихся на гемодиализе, оказались статистически недостоверными. Поэтому в настоящее время для больных на гемодиализе рекомендации звучат следующим образом: начинать терапию статинами у пациентов без ССЗ не следует, однако, если эти больные на момент начала гемодиализа уже получают статины и/или эзетимиб, следует продолжить прием этих препаратов.

В заключение хотелось бы сказать, что сейчас статины остаются основными средствами профилактики атеросклеротических ССЗ и их осложнений; снижение с их помощью ХС ЛНП плазмы всего лишь на 1 ммоль/л позволяет снизить показатели общей смертности на 10%, сердечно-сосудистой смертности – на 20%, риск ИБС – на 23% и риск ишемического инсульта – на 17% [3]. Вот почему так важно назначать статины по показаниям и своевременно.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.



Список литературы

1. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease – Executive. *Endocr Pract.* 2017;23(4):479–97.
2. Kannel WB. In: Genest J, Koiw E, Kuchel O, editors. *Hypertension: Physiopathology and Treatment*. New York, NY: McGraw Hill, Inc; 1977:888–910.
3. Mills EJ, Wu P, Chong G, Gbement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104(2):109–24.
4. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2019;00:1–78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019;15(1):23–31.
6. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–48.
7. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönbagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMabon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–407.
8. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönbagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–92.