

P. Francis [et al.] // Pediatrics. – 2001. – Vol. 105. – P. 1260-1270.

24. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial / G. Tarantini, D. Scutaro, P. Bruzzi [et al.] // Cardiology. – 2006. – V. 106, № 4. – P. 215-223; пер. статьи // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 77-84.

25. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction / L.G. Spagnoli, M. Corsi, S. Villaschi [et al.] // Lancet. – 1982. – i. – P. 1419-1420.

26. Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure / Y. Suzuki, Y. Masumura, A. Kobayashi [et al.] // Lancet. – 1982. – № 1. – P. 116.

27. Opie L.H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium // Am Heart J. – 1979. – Vol. 97. – P. 375-388.

28. Propionylcarnitine in stable effort angina / A. Cherchi, C. Lai, E. Onnis [et al.] // Cardiovasc Drugs Ther. – 1990. – Vol. 4, № 2. – P. 481-486.

29. Rebouche C.J., Engel A.G. Carnitine metabolism and deficiency syndromes // Mayo Clin Proc. – 1983. – Vol. 58. – P. 533-540.

30. Regitz V., Shug A.L., Fleck E. Defective myocardial metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases // Am J Cardiol. – 1990. – Vol. 65. – P. 755-760.

31. The effect of L-carnitine on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease / R. Ferrari, F. Cocchini, F. Di Lisa [et al.] // Clin Trials J. – 1984. – Vol. 21. – P. 40-58.

32. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study / L. Cacciatore, R. Cerio, M. Ciarimboli [et al.] // Drugs Exp Clin Res. – 1991. – Vol. 17, № 4. – P. 225-235.

33. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review / R. Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2004. – Vol. 1033. – P. 79-91.

УДК 616.1-053.8-08

## ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

<sup>1,2</sup>С.А. Уразгильдеева, <sup>1</sup>Д.М. Маленковская, <sup>1,2</sup>В.С. Гуревич

<sup>1</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

<sup>2</sup>Научно-клинический и образовательный Центр «Кардиология» СПбГУ

<sup>1,2</sup>S.A. Urazgildeeva, <sup>1</sup>D.G. Malenkovskaja, <sup>1,2</sup>V.S. Gurevich

### STATIN THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

<sup>1</sup>Sokolov Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

<sup>2</sup>Scientific-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 CPR 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-контролируемое 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 атриовентрикулярная блокада I ст., у 5 – фибрилляция 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- $\alpha$ -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.Vrey. Согласно классификации ВОЗ (1997г.), критерием установки диагноза ожирения считался ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. 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 гиполлипидемическую 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 гиполлипидемического 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- $\alpha$ -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 симвастатин, 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. Большая 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 гиполлипидемической 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 симвастатином 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]. Общеизвестно, что серьезным побочным эффектом является 3-кратное повышение активности трансаминаз или 10-кратное бессимптомное повышение активности КФК (5-кратное – при наличии клинической 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 plasma 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 world / 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.