

# Вторичная профилактика и медикаментозное лечение больных с ишемической болезнью сердца. Можно ли изменить прогноз?

М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, профилактика, липидоснижающие препараты, ингибитор ГМГ-КоА редуктазы, статины

Как показывает статистика, более чем у 15 % населения Украины выявляют хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС). После больных с артериальной гипертензией, составляющих почти треть населения, это вторая по численности когорты больных, с которыми имеют дело практикующий врач-терапевт и кардиолог. ИБС является главной причиной смерти населения в индустриально развитых странах и в Украине (показатель смертности от ИБС в 2001 г. составил 604,7 на 100 000 населения) [2, 3, 5]. В связи с этим ее профилактика и лечение имеют важное социально-экономическое значение. Результаты наблюдения за больными с ИБС с поражением двух и более венечных сосудов, получавших медикаментозное лечение, свидетельствуют, что у 51 % из них в течение 5 лет развивается повторный инфаркт миокарда или коронарная смерть. Это диктует необходимость постоянного совершенствования существующих методов лечения и разработки новых подходов к терапии ИБС. Ведение больных с ИБС предусматривает, прежде всего, вторичную профилактику заболевания и применение медикаментозной терапии, а также методов эндоваскулярного и хирургического лечения.

**Вторичная профилактика ИБС** состоит из мероприятий, направленных на снижение частоты осложнений заболевания, предупреждение его прогрессирования и улучшение прогноза, включает немедикаментозное и медикаментозное воздействие на факторы риска. Согласно последним Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [14] больных с ИБС относят к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, коронарной смерти). Основные задачи профилактики у таких пациентов:

- отказ от курения;
- соблюдение здоровой диеты;

- адекватная физическая активность;
- индекс массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м<sup>2</sup>;
- артериальное давление (АД) менее 140/90 мм рт. ст.;
- общий холестерин (ХС) менее 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) менее 2,5 ммоль/л (100 мг/дл);
- адекватный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом;
- учет влияния других профилактических медикаментозных средств.

**Отказ от курения.** Все курильщики должны быть нацелены на полное прекращение курения любых форм табака. Стратегия, которая может помочь этому, сводится к пяти пунктам (5 «А»):

- **(ask) спрашивать:** систематически выявлять всех курильщиков при каждом удобном случае;
- **(assess) оценивать** степень привыкания пациента к курению и его готовность к прекращению курения;
- **(advise) советовать,** убеждать всех курильщиков категорически отказаться от курения;
- **(assist) помогать** осуществлению стратегии прекращения курения, включающей советы по изменению стиля жизни, никотинзаместительную терапию и/или фармакологическое воздействие;
- **(arrange) договариваться** о плане последующих визитов.

**Выбор здоровой пищи.** Все пациенты должны получить профессиональную консультацию по выбору продуктов и соблюдать диету, которая ассоциируется с минимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. О том, что диета может существенно влиять на развитие ИБС, свидетельствовали данные о значительном снижении смертности от ИБС в Европе во время Второй мировой войны. А. Кеус и соавторы [5, 17] опубликовали материалы эпидемиологических исследований, которые указали на существование высокой

Таблиця 1

Рекомендуемая физическая активность у больных с ИБС в зависимости от толерантности к физической нагрузке

Физическая активность	Ежедневная	Профессиональная	Спортивная
Легкая (менее 40 Вт)	Самообслуживание, туалет, одевание	Вождение	Прогулки
Средняя (40–85 Вт)	Домашние работы	Работа стоя	Велосипед
Энергетическая (85–120 Вт)	Сексуальная активность	Строительные работы	Плавание
Напряженная (120–160 Вт)	Быстрый подъем по лестнице	Работа на огороде, в парке	Бег
Атлетическая (150–240 Вт)	Поднятие тяжести больше 40 кг	Работа дровосека	Регби, футбол

корреляции между уровнем потребления жиров с пищей, концентрацией ХС в крови и соответственно, с частотой развития ИБС. P.D. Wood и D.J. McNamara и соавторы [21, 26] показали, что диета с высоким содержанием насыщенных жиров повышает, а полиненасыщенных – снижает уровень ХС в плазме крови. Эти результаты обусловили появление клинических исследований по изучению влияния диетотерапии на снижение риска ИБС. Рациональный диетический режим имеет значение не только для первичной, но и для вторичной профилактики осложнений ИБС. Так, использование средиземноморской диеты в Лионском исследовании (1999) способствовало предупреждению возникновения повторных коронарных событий у пациентов, перенесших ИМ.

Общие диетические рекомендации определяются в соответствии с культурными и национальными традициями:

- пища должна быть разнообразной, энергетическая ценность пищи – оптимальной для поддержания идеального веса;

- необходимо потребление фруктов, овощей, цельных зерен злаков и хлеба, нежирных молочных продуктов, нежирного мяса, рыбы (рыбий жир и  $\omega$ -3-ненасыщенные жирные кислоты имеют особые защитные свойства);

- содержание жиров не должно превышать 30 % общего энергетического состава пищи, насыщенных жиров – не более 30 % всех жиров, потребление ХС – менее чем 300 мг/сут;

- при низкокалорийной диете насыщенные жиры должны быть заменены частично углеводами, частично – мононенасыщенными и полиненасыщенными жирами из овощей и морских животных.

**Повышение физической активности.** Всем пациентам необходимо объяснить, что повышение их физической активности безопасно сочетается с уменьшением риска развития коронарных событий. Хотя целевыми являются физические упражнения, выполняемые, по крайней мере, полчаса в день не реже 3 раз в неделю более умеренная активность также ассоциируется с пользой для здоровья. Для пациентов с установленной ИБС рекомендации должны основываться на всестороннем клиничес-

ком обследовании, включающем результаты нагрузочной пробы (табл. 1).

**Избыточный вес и ожирение.** Предотвращение или уменьшение избытка веса является важной задачей. Снижение веса рекомендуется лицам с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) и лицам с избыточным весом (ИМТ более 25, но менее 30 кг/м<sup>2</sup>), а также пациентам с увеличением абдоминального отложения жировой ткани, что оценивается по окружности талии (более 102 см – у мужчин и более 88 см – у женщин).

Ограничение общего потребления калорий и регулярные физические упражнения нужно рекомендовать всем пациентам с ожирением или избыточным весом.

**Артериальное давление.** У пациентов с установленной ИБС и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий целевой уровень давления составляет менее 140/90 мм рт. ст., а выбор антигипертензивных препаратов зависит от характера течения основного заболевания, сопутствующих болезней, других факторов риска. Пациентам с нормальным или пограничным АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) можно назначать медикаментозную антигипертензивную терапию при наличии ранее перенесенного инсульта, ИБС или сахарного диабета. У пациентов с устойчивым повышением систолического АД (180 мм рт. ст. и более) и/или диастолического АД (110 мм рт. ст. и более) антигипертензивную терапию нужно назначать незамедлительно. Помимо влияния на АД, эффективность антигипертензивных препаратов определяется их безопасностью и благоприятным влиянием на снижение количества сердечно-сосудистых осложнений и смертности. У всех пациентов снижение АД должно быть постепенным.

**Липидный спектр крови и целевой уровень холестерина.** Для оценки нарушений липидного обмена рекомендовано проводить лабораторное определение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Количественные характеристики лабораторных показателей липидного обмена, расцениваемые как норма, в течение последних 50 лет претерпели значительные изменения. К примеру, в конце 40-х годов прошлого столетия диагноз гипер-

Таблиця 2

Класифікація рівней загальної ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП і тригліцеридів [15, 25]

Общий ХС, ммоль/л (мг/дл)		
< 5,2	(< 200)	Оптимальный
5,2–6,1	(200–239)	Погранично повышенный
> 6,2	(≥ 240)	Высокий
ХС ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)		
< 2,6	(< 100)	Оптимальный
2,6–3,3	(100–129)	Ближкий к оптимально-му/выше оптимального
3,4–4,0	(130–159)	Погранично повышенный
4,1–4,8	(160–189)	Высокий
> 4,9	(≥ 190)	Очень высокий
ХС ЛПВП, ммоль/л (мг/дл)		
< 1,0	(< 40)	Низкий
> 1,6	(≥ 60)	Высокий
ТГ, ммоль/л (мг/дл)		
< 1,7	(< 150)	Нормальный
1,7–2,2	(150–199)	Погранично повышенный
2,3–5,7	(200–499)	Высокий
≥ 5,7	(≥ 500)	Очень высокий

холестеринемии ставили при повышении уровня ХС более 300 мг/дл. В настоящее время нормальными считают уровни общего ХС менее 200 мг/дл. Необходимо отметить, что сегодня, несмотря на установленные нормы лабораторных показателей для липидных фракций, продолжают обсуждать вопрос о степени их рациональной коррекции (табл. 2). Считают, что в общей популяции уровень ХС в сыворотке крови должен быть ниже 5 ммоль/л (190 мг/дл), а уровень ХС ЛПНП должен быть ниже 3 ммоль/л (115 мг/дл). В связи с этим уместно вспомнить о простом мнемоническом правиле «пятерки», помогающем легко запомнить ориентировочные величины нормального липидного спектра крови, согласно которому уровень общего ХС должен быть ниже 5 ммоль/л, индекс атерогенности – ниже 4, уровень ХС ЛПНП – ниже 3 ммоль/л, ТГ – ниже 2 ммоль/л, ХС ЛПВП – выше 1 ммоль/л. Для пациентов с клиническими проявлениями ИБС и других ССЗ, а также для пациентов с сахарным диабетом целевые уровни должны быть ниже: для общего ХС менее 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и для ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л (100 мг/дл). Целевые уровни для ХС ЛПВП и ТГ окончательно не установлены, однако уровни ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и менее 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин, а также ТГ более 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) являются маркерами повышенного сердечно-сосудистого риска.

Учитывая антиатерогенный эффект ХС ЛПВП, снижение этого показателя можно рассматривать как один из факторов риска развития ИБС. В то же время, повышенный уровень ХС ЛПВП более 60 мг/дл (более 1,6 ммоль/л) – негативный фактор

риска атеросклероза и ИБС. Снижение ХС ЛПВП может быть связано с гипертриглицеридемией, избыточным весом, низкой физической активностью, сахарным диабетом 2-го типа, курением, употреблением избыточного количества углеводов (более 60 % от общего количества калорий), влиянием лекарственных препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторов, анаболических стероидов и др.). Вместе с тем, возможности специфической фармакологической коррекции уровня ХС ЛПВП в настоящее время ограничены. Фибраты и никотиновая кислота оказываются эффективными только в случае сочетания низких уровней ХС ЛПВП с повышением уровня ТГ.

Общепризнанными рекомендациями для нормализации ХС ЛПВП считаются изменение стиля жизни, регуляция веса, увеличение физической активности, а также коррекция ХС ЛПНП, поскольку зачастую наблюдают сочетание указанных нарушений. Показано, что алкоголь в умеренных количествах, очевидно, способствует увеличению синтеза апоА-I – ключевого белка в метаболизме ХС ЛПВП и увеличению уровня ХС ЛПВП в плазме крови, в то время как интенсивные физические упражнения лишь усиливают катаболизм триглицериднасыщенных липопротеинов, повышение ХС ЛПВП в этом случае происходит редко и имеет вторичный характер.

Независимым фактором риска ИБС признана гипертриглицеридемия (уровень ТГ выше 150 мг/дл). Однако в клинической практике пока нет убедительных доказательств того, что снижение уровня ТГ приводит к уменьшению сердечно-сосудистой и общей смертности. У больных с очень высоким уровнем ТГ (выше 500 мг/дл) увеличивается риск развития панкреатита. В последнем случае снижение уровня ТГ рассматривают, как более важную задачу терапии, чем влияние на содержание ЛПНП. Обязательным для таких больных, помимо фармакотерапевтических препаратов и общих мероприятий по изменению стиля жизни, является диетический режим с уменьшением употребления жира до менее 15 % от суммарного суточного рациона.

**Сахарный диабет.** У пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа хороший метаболический контроль замедляет развитие микро- и макроангиопатий, коронарных и сердечно-сосудистых событий. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа контроль уровня глюкозы требует адекватной терапии инсулином, а также соответствующей диетотерапии. Для пациентов с диабетом 2-го типа первостепенными для контроля уровня глюкозы являются диетотерапия, уменьшение избыточной массы и повышение физической активности. Медикаментозную терапию назначают в случаях, когда эти мероприятия не приводят к не-

Таблиця 3  
Целевые лабораторные показатели для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Целевой уровень
HbA <sub>1c</sub> , %	≤ 6,1
Глюкоза в венозной крови (гликемия натощак), ммоль/л мг/дл	≤ 6,0 < 110
Уровень глюкозы крови по данным мониторинга: гликемия натощак, ммоль/л мг/дл; гликемия после еды, ммоль/л мг/дл	4–5 70–90 4,0–7,5 70–135
АД, мм рт. ст.	< 130/80
Общий ХС, ммоль/л (мг/дл)	< 4,5 (175)
ХС ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)	< 2,5 (100)

обходимому снижению уровня глюкозы. Рекомендуемые цели терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа представлены в табл. 3. Целевые уровни АД и липидов крови для пациентов с сахарным диабетом более строгие.

Как показывают данные исследований (PEPI, 1995; PHOREA, 1999; ERA, 2000), **заместительная гормональная терапия** у женщин в постменопаузальном периоде существенного влияния на течение атеросклероза и ИБС не оказывает, вместе с тем возрастает риск развития опухолевых заболеваний [15, 25].

Согласно новым рекомендациям Европейского общества кардиологов [12], у «бессимптомных» пациентов с наличием факторов риска и у больных с ИБС для выбора профилактических мероприятий и их интенсивности необходимо проводить **оценку риска сердечно-сосудистых событий** в соответствии со следующими принципами:

1. Причины ИМ, ишемического инсульта и заболеваний периферических артерий идентичны. Определенные виды терапии (антитромбоцитарная, липидоснижающая) предупреждают не только развитие коронарных событий и возникновение необходимости в реваскуляризации, но также ишемических инсультов и заболеваний периферических артерий. Следовательно, решение о том, нужно ли начинать специфические профилактические вмешательства, должно базироваться на оценке не только коронарного риска, но и риска возникновения любого сердечно-сосудистого события.

2. Для оценки риска используют специальные таблицы или диаграммы (SCORE), которые могут быть легко приспособлены к национальным условиям и приоритетам и учитывают в расчетах различия в показателях смертности от ССЗ в различных европейских популяциях.

3. Риск определяют величиной вероятности развития фатального сердечно-сосудистого события в течение 10 лет.

### Медикаментозное лечение ишемической болезни сердца

Лечение стабильной стенокардии напряжения направлено на улучшение качества жизни (уменьшение выраженности симптомов), предотвращение коронарных событий (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная смерть) и увеличение продолжительности жизни пациентов.

Современную концепцию лечения больных с ИБС, основанную на рекомендациях Международного общества кардиологов, легко запомнить, пользуясь правилом «ABCDE» [6, 7, 20]:

<b>A</b> – Aspirin and Antianginal therapy	Аспирин и антиангинальная терапия
<b>B</b> – Beta-blockers and Blood pressure	Бета-блокаторы и нормализация АД
<b>C</b> – Cigarette smoking and Cholesterol	Отказ от курения и коррекция холестерина
<b>D</b> – Diet and Diabetes	Диета и лечение диабета
<b>E</b> – Education and Exercise	Образовательная программа и физические упражнения

Фармакологическое лечение хронических форм ИБС включает следующие группы препаратов:

1. Липидоснижающие (антиатеросклеротические) препараты – статины, фибраты, никотиновая кислота, смолы.

2. Антитромбоцитарные препараты – ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тиклопидин, дипиридамол, *индобуфен\**.

3. Антиангинальные препараты, влияющие на гемодинамику, – β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и нитраты, а также некоторые метаболические средства (триметазидин, *ранолазин*).

Если говорить об уровнях доказательности применения различных препаратов при лечении стабильной стенокардии, то самый высокий (IA) – имеют липидоснижающие (статины) и антитромбоцитарные (аспирин, клопидогрель) препараты. Доказано, что использование для лечения больных с ИБС липидоснижающих и антитромбоцитарных препаратов уменьшает количество случаев ИМ и коронарной смерти. Уровень IIB занимают антиангинальные препараты – β-адреноблокаторы, антагонисты кальция и нитраты пролонгированного действия. Следует уточнить, что исследований по изучению влияния антиангинальных препаратов на

\* Курсивом обозначены международные непатентованные названия препаратов, которые в настоящее время не имеют государственной регистрации в Украине.

конечные точки ИБС (общая и сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт) у больных со стабильной стенокардией не так уж много. Большинство исследований проводилось с участием пациентов, перенесших ИМ, а полученные данные были экстраполированы на пациентов со стабильной стенокардией.

**Антитромбоцитарные средства.** Антитромбоцитарные препараты уменьшают возможность возникновения тромбоцитарного тромба на ранних этапах тромбообразования и тем самым предотвращают развитие острых коронарных синдромов и других атеротромботических осложнений. При проведении вторичной профилактики аспирином уменьшает сердечно-сосудистые осложнения: у 36 из каждой 1000 пациентов, перенесших ИМ и лечившихся в течение двух лет; у 38 из 1000 пациентов, лечившихся в течение 1 мес после острого ИМ; у 36 из 1000 пациентов, перенесших инсульт или транзиторные ишемические нарушения мозгового кровообращения, лечившихся в течение 2 лет; у 9 из 1000 больных, лечившихся в течение 1 мес после острого мозгового инсульта; у 22 из 1000 пациентов группы высокого риска (стабильная стенокардия, атеросклероз периферических артерий, фибрилляция предсердий), лечившихся в течение 2 лет. Согласно современным рекомендациям, всем больным с ИБС для проведения длительной профилактики сердечно-сосудистых осложнений назначают ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут (при отсутствии противопоказаний). В клинических ситуациях, когда необходим быстрый антитромботический эффект (острый коронарный синдром, ишемический инсульт), доза аспирина должна быть увеличена до 160–325 мг/сут. Среди антитромбоцитарных средств у больных с ИБС золотым стандартом по-прежнему остается ацетилсалициловая кислота.

Несколько лет назад известный кардиолог E. Braunwald в одном из выступлений сказал: «Я не могу поверить, что и в следующие 10 лет антитромботическим препаратом для приема внутрь, который мы будем использовать, останется аспирин». Создать более совершенный, чем аспирин, антитромботический препарат было мечтой кардиологов второго тысячелетия. Таким препаратом стал клопидогрель.

Так, в исследовании CAPRIE (1996) с участием 19 185 больных с ИБС было показано, что под влиянием клопидогреля частота развития сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта уменьшилась (на 8,7 %) по сравнению с таковой при использовании аспирина. При этом больные лучше переносили клопидогрель [12]. Недостатком, ограничивающим его широкое применение, является

высокая стоимость препарата. По этой причине даже в западных странах аспирин назначается более широко. При ИБС клопидогрель в дозе 75 мг/сут используется как альтернатива аспирину, при невозможности или неэффективности применения последнего.

Лицам, перенесшим ИМ, при наличии противопоказаний к приему аспирина и клопидогреля рекомендуют варфарин. Комбинированная терапия аспирином и клопидогрелем более эффективна по сравнению с терапией одним аспирином и оправдана у больных с ИБС с высоким риском возникновения осложнений (поражение нескольких венечных артерий, ИБС с сопутствующим сахарным диабетом), а также для профилактики сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации (баллонирование, стентирование венечных артерий). Лечение клопидогрелем в начальной дозе 300 мг с последующим переходом на 75 мг/сут, а также комбинация клопидогреля с аспирином более эффективны по сравнению с терапией аспирином у больных с острым коронарным синдромом и отсутствием стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме.

В отличие от клопидогреля, роль тиклопидина в лечении больных с ИБС точно не определена, даже для пациентов, перенесших ИМ [6, 7, 20]. В нескольких исследованиях были показаны преимущества тиклопидина по сравнению с аспирином в предупреждении ишемических мозговых инсультов. По сравнению с клопидогрелем тиклопидин оказывал более выраженное влияние на кровяную функцию костного мозга. Добавление дипиридамола к аспирину не уменьшает количества сердечно-сосудистых событий по данным обзора 25 исследований, включавших около 10 000 пациентов с высоким риском. Комбинацию аспирина в низкой дозе и дипиридамола медленного высвобождения (200 мг) рассматривают как приемлемый вариант начальной терапии у пациентов с ишемическими мозговыми инсультами, причиной которых не являлись эмболы из полостей сердца.

**Липидоснижающие препараты.** Эффективность применения липидоснижающих препаратов связана с улучшением функции эндотелия, стабилизацией атеросклеротической бляшки, торможением или регрессией атеросклероза. Медикаментозное лечение дислипидемий предусматривает использование четырех групп препаратов [4, 14, 15]: секвестрантов желчных кислот (холестирамин, колестипол), никотиновой кислоты (ниацин, эндурацин), фибратов (гемфиброзил, безофибрат, фенофибрат), ингибиторов – 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – статинов

Таблиця 4  
Липидоснижуючі препарати

Фармакологічна група препаратів	Секвестранти ЖК (resins)	Інгібітори ГМГ-КоА (статины)	Нікотинова кислота (ніацин)	Производні фібрової кислоти (фібрати)
Лекарственні препарати, суточні дози	Холестирамин 4–16 мг Колестипол 5–20 мг Колесевелам 2,6–3,8 мг	Ловастатин 20–80 мг Правастатин 20–40 мг Флувастатин 20–80 мг Симвастатин 20–80 мг Аторвастатин 10–80 мг	Кристаллическая НК 1,5–3 г Ретардні форми НК кислоти 1–2 г	Клофибрат 1000 мг Гемфіброзил 600 мг Фенофибрат 200 мг
Влияние на показатели липидного обмена	ЛПНП ↓ 15–30 % ЛПВП ↑ 3–5 % ТГ ↔ или ↑	ЛПНП ↓ 18–55 % ЛПВП ↑ 5–15 % ТГ ↓ 7–30 %	ЛПНП ↓ 5–25 % ЛПВП ↑ 15–35 % ТГ ↓ 20–50 %	ЛПНП ↓ 5–20 % ЛПВП ↑ 10–20 % ТГ ↓ 20–50 %
Противопоказания	Обструкция желчевыводящих путей Семейная дисбеталипопротеинемия ТГ > 500 мг/дл	Заболевания печени в острой стадии Беременность Почечная недостаточность	Хронические заболевания печени Подагра Язвенная болезнь Сахарный диабет – с осторожностью	Печеночная и почечная недостаточность Первичный билиарный цирроз Калькулезный холецистит
Побочные реакции	Диспепсии Запоры Снижение абсорбции других лекарств Повышение ТГ	Миопатия (риск увеличивается при назначении комбинированной терапии с циклоспорином, гемфиброзилом, НК, антибиотиками-макролидами, противогрибковыми средствами) Гепатотоксичность	Гиперемия Гепатотоксичность (лабораторный контроль, особенно при назначении ретардных форм) Гиперурикемия/подагра Диспепсии Состояние декомпенсации при сахарном диабете	Диспепсии Усиление билиарного литогенеза Усиление действия антикоагулянтов Миопатия

**Примечание.** ЖК – желчные кислоты; НК – никотиновая кислота.

(ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин) (табл. 4).

**Секвестранты желчных кислот.** Препараты этой группы (холестирамин, колестипол) используются в клинической практике более 3 десятилетий. Препараты различны по химической структуре, но имеют сходный механизм действия, который состоит в прерывании естественной рециркуляции пула ЖК, обогащенных ХС. ЖК синтезируются в печени. В норме около 3 % ЖК удаляются из организма, оставшаяся часть рециркулирует после абсорбции в дистальных отделах кишечника. Препараты связывают ЖК в кишечнике, предотвращая их реабсорбцию и повышая экскрецию в 2–10 раз. Повышение выведения ЖК приводит к усилению их печеночного синтеза, что в свою очередь вызывает снижение внутрипеченочного ХС. Дополнительно препараты снижают абсорбцию ХС, поступающего с пищей, и оказывают активирующее влияние на рецепторы к ЛПНП. Существенным недостатком длительной терапии секвестрантами ЖК является снижение их эффективности, что обусловлено вторичной стимуляцией печеночного фермента ГМГ-КоА редуктазы, и, в свою очередь, приводит к повышению синтеза ХС. В связи с этим, холестирамин и колестипол часто назначают в комбинации со статинами, блокирующими активность

ГМГ-КоА редуктазы. Назначение секвестрантов ЖК приводит к снижению общего ХС и ХС ЛПНП, последнего – на 15–30 %, повышению ХС ЛПВП в среднем на 5 %, показатели ТГ могут варьировать, незначительно может повышаться ХС ЛПОНП. У секвестрантов ЖК отсутствует системное действие. Однако в целом они вызывают большое количество побочных реакций желудочно-кишечного тракта (боли, вздутие живота, гастроэзофагальный рефлюкс). Применение указанных препаратов приводит к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, E). Секвестранты ЖК взаимодействуют с тироксином, дигоксином, β-адреноблокаторами, диуретиками, варфарином, различными антибиотиками. Поэтому применять перечисленные препараты рекомендуют за 1 ч до или через 4–6 ч после холестирамина/колестипола.

**Інгібітори ГМГ-КоА редуктазы (статины).** Используются в клинической практике более 15 лет. Появление этой группы препаратов радикально изменило возможности фармакологической коррекции нарушений липидного обмена. В настоящее время используют следующие препараты: ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин и наиболее активно блокирующий ГМГ-КоА редуктазу, новый препарат, розувастатин. В основе механизма действия статинов лежит частичная обратимая

мая блокада фермента ГМГ-КоА редуктазы, ответственного за внутриклеточный синтез ХС. Снижение внутриклеточной концентрации ХС приводит к восстановлению/повышению функции клеточных рецепторов к ЛПНП, обеспечивает увеличение плазменного клиренса и снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 25–40 %. На фоне терапии статинами наблюдают умеренное повышение ХС ЛПВП в плазме крови (на 5–15 %) и снижение уровня ТГ – на 10–40 %. Эффекты статинов дозозависимы. Так, симvastатин в дозе 40 мг/сут снижает уровень ХС ЛПНП в среднем на 41 %, а в дозе 80 мг – на 47 %. Вместе с тем, кривая зависимости эффекта симvastатина от дозы (как и других статинов) имеет вид экспоненты: каждое удвоение дозы приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП в среднем на 6 % («правило шестерки»).

Различные статины имеют различные фармакологические свойства. Так, ловастатин и симvastатин – липофильные соединения, правастатин и флуvastатин – в большей степени гидрофильные. Ловастатин получен из грибка *Aspergillus terreus*. Симvastатин и правастатин являются химическими производными ловастатина. Флуvastатин – первый химически синтезированный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы. Правастатин и флуvastатин активны в исходном состоянии. Ловастатин и симvastатин поступают в организм в неактивной форме (*pro-drugs*/пролекарства) и превращаются в активные метаболиты в печени. Существенное преимущество природных статинов заключается в том, что активные формы препарата действуют только в печени и не достигают периферических тканей, что снижает риск серьезных побочных эффектов, таких как миопатия. Период полувыведения природных статинов из плазмы крови составляет 0,5–3 ч, что также немаловажно для снижения риска нежелательных явлений. Период полувыведения синтетического препарата аторvastатина (в виде активного метаболита) составляет 14 ч. Эта особенность его катаболизма, очевидно, объясняет несколько большее число побочных эффектов, отмеченных в одном из сравнительных исследований действия симvastатина и аторvastатина. Статины метаболизируются в системе цитохромов, в том числе Р-450, в связи с чем лекарственные препараты, влияющие на активность печеночных цитохромов, могут значительно изменять их свойства (биодоступность, длительность действия и т. д.). Наиболее выраженный гиполипидемический эффект характерен для розувастатина. Хорошо рекомендовали себя правастатин, симvastатин, аторvastатин. Наиболее масштабные и продолжительные клинические исследования посвящены симvastатину.

Исследования с симvastатином демонстрируют убедительные результаты влияния препарата на конечные точки (ИМ, кардиальная смертность). Доказана его безопасность и хорошая переносимость. По сравнению с аторvastатином симvastатин более эффективен в повышении ХС ЛПВП. Вместе с тем, аторvastатин в эквивалентных дозах более существенно снижал общий ХС и ХС ЛПНП, а также ТГ. Потенциальными недостатками его применения являются вероятность развития тахифилаксии, а также возможность дозозависимого снижения действия клопидогреля при сочетанном применении препаратов, однако не подтвержденная в крупных клинических исследованиях [9].

Доказано, что использование статинов у больных с ИБС уменьшает риск развития ИМ, сердечно-сосудистой смертности на 30–40 %. По результатам Скандинавского исследования (4S), в котором приняли участие 4444 больных с ИБС с высоким уровнем ХС, на фоне приема симvastатина наблюдали снижение смертности от всех причин на 30 %, в первую очередь смертности от ИБС, и уменьшение числа сердечно-сосудистых осложнений. При этом длительный прием препарата, в среднем 5,4 года, характеризовался хорошей переносимостью и безопасностью (повышения смертности от других причин не зарегистрировано) [24]. В основе благоприятного влияния статинов на прогноз лежат такие процессы, как улучшение функции эндотелия, стабилизация атеросклеротической бляшки, торможение прогрессирования атеросклероза. Исследования последних лет [10, 18] показали, что статины имеют дополнительные, так называемые, плейотропные эффекты, которые заключаются в воздействии на функцию эндотелия, противовоспалительном, антитромботическом действии, торможении пролиферации гладкомышечных клеток, оксидантного стресса, влиянии на апоптоз и т. д. Наиболее важные побочные реакции при назначении статинов – это влияние на функцию печени и миопатии. Потенциальную гепатотоксичность специально изучали в нескольких крупных клинических исследованиях. При использовании всех имеющихся статинов наблюдали случаи повышения уровней печеночных трансаминаз. Однако гепатотоксичность препаратов (определяемую как трехкратное повышение уровня печеночных ферментов) регистрировали менее чем в 2 % случаев. Поскольку нарушения функции печени наиболее часто наблюдают в течение первых 4–12 мес лечения и при изменении дозы лекарства необходим соответствующий лабораторный контроль. Миопатии/рабдомиолиз при монотерапии статинами зарегистрированы в 0,1 % случаев. Клинически рабдомиолиз определяется как повышение

уровня креатинфосфокиназы в 10 раз, что ассоциируется с появлением мышечных болей, слабости, миоглобинемии, развитием острой почечной недостаточности. При проведении крупных клинических исследований повышение креатинфосфокиназы в 10 раз выше нормального значения отмечали в 0,03 % случаев при низкой дозе препарата и в 2 % – при высокой дозе. Механизм, ответственный за миотоксичность статинов, окончательно не установлен. Существуют предположения о нарушении структуры клеточных мембран на фоне снижения ХС. На фоне терапии церивастатином количество случаев рабдомиолиза было значительно большим (в 10 раз) по сравнению с другими статинами, в связи с чем препарат был запрещен для использования в клинической практике. Вероятность миотоксичности статинов возрастает при сопутствующем назначении следующих лекарственных средств: циклоспорина, гемфиброзила (фибратов), никотиновой кислоты, эритромицина, антибиотиков макролидов, иммунодепрессантов. Почечная недостаточность повышает миотоксичность статинов.

**Никотиновая кислота** представляет собой витамин группы В, однако дозы, используемые для коррекции липидных нарушений, значительно превышают естественную потребность организма в собственном витамине. НК действует положительно практически при всех нарушениях липидного обмена, за исключением дислипидемий I типа по Фридериксону (повышение количества хиломикрон). НК оказывает влияние на печеночный синтез и высвобождение ЛПОНП. Формация ЛПОНП – первая ступень в эндогенном липидном каскаде. Снижение синтеза и высвобождения липопротеинов-предшественников приводит к уменьшению концентрации всех последующих липопротеинов. Механизмы воздействия НК на липидный обмен могут также быть связаны с воздействием на рецепторы ЛПНП. Терапия НК снижает концентрацию наиболее атерогенных мелких плотных частиц ЛПНП. НК положительно влияет на содержание ХС ЛПВП. Повышение ХС ЛПВП наиболее значительно у лиц с исходно повышенным уровнем ТГ. НК также снижает концентрацию липопротеина  $\alpha$ . Дозы НК для обеспечения суточной витаминной потребности составляют 1–5 мг/сут. Доза 1 г/сут повышает уровень ХС ЛПВП. Для влияния на ХС ЛПНП необходимы – 2–6 г НК в сутки. Назначение НК приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 20–30 %, ТГ – на 20–50 %. Изменения содержания ХС ЛПВП зависят от исходного уровня ТГ и составляют 15–35 %.

Использование НК ограничивают побочные реакции. Наиболее часто встречаются гиперемия и

зуд кожных покровов, гипотензия, обусловленные простагландинзависимыми механизмами. Назначение более низких доз (50 мг/сут) НК в начале лечения, постепенное их увеличение и комбинация с аспирином, оказывающим антипростагландиновое действие, помогают устранить или существенно уменьшить выраженность указанных реакций. Более серьезными побочными реакциями при применении НК являются нарушения функции печени. Патологическое повышение печеночных трансаминаз наблюдают примерно у 5 % больных, получающих НК в дозе 3 г/сут. Внезапное необъяснимое «падение» уровня ХС может быть предвестником угрожающей тяжелой дисфункции печени. Это осложнение более часто наблюдали при замене кристаллической НК на лекарственные формы пролонгированного действия. Терапия НК может способствовать развитию периферической инсулинорезистентности. У 10 % пациентов на фоне терапии наблюдали нарушения углеводного обмена. Миопатия не является характерным осложнением для монотерапии НК, однако риск ее развития значительно возрастает при назначении комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы и фибратами. Помимо перечисленных побочных реакций, НК может провоцировать гиперурикемию (у 5–10 % больных), приступы подагрического артрита, нарушения желудочно-кишечного тракта, тошноту, дискомфорт (заканчивая язвенной болезнью) – примерно у 20 % пациентов.

**Производные фиброевой кислоты (фибраты).** Эти препараты весьма многочисленны, однако наиболее распространенные среди них клофибрат, гемфиброзил и фенофибрат. Фибраты имеют сложный механизм действия, характеризующийся влиянием и на синтез, и на распад липидных частиц, обогащенных ТГ. Фибраты оказывают триггерное влияние на нуклеарные  $\alpha$ -рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR $\alpha$ ). Это подгруппа нуклеарных рецепторов, контролирующая различные клеточные функции, в частности липидный метаболизм, окисление жирных кислот, обмен глюкозы, адипогенез и клеточную дифференциацию. Активированные PPAR $\alpha$  регулируют генную экспрессию синтеза апоА-I, транспортного протеина, участвующего в апоА-I-зависимом процессе извлечения ХС. Кроме того, PPAR $\alpha$  оказывают влияние на атерогенез на уровне стенки сосуда. Фибраты повышают катаболизм липидных частиц, обогащенных ТГ, за счет активации энзима протеинлипазы, который, в свою очередь, катализирует гидролиз хиломикрон и ЛПОНП. Влияние фибратов на обмен ЛПНП многообразно и функционально зависит от относительной активности ЛПНП – рецепторов и исходных уровней ТГ. У па-

циентов с гипертриглицеридемией часто возрастает концентрация атерогенных мелких плотных частиц ЛПНП. Фибраты преобразуют их в частицы больших размеров, меньшей плотности и потенциально менее атерогенные.

Фибраты, как правило, назначают в случаях дислипидемии с повышением уровня ТГ и снижением уровня ЛПВП. Терапия фибратами позволяет снизить уровень ТГ на 20–50 %, что сопровождается повышением ЛПВП на 5–20 %. Влияние на ЛПНП менее предсказуемо, наблюдали снижение концентрации ЛПНП на 10–20 %. Фибраты также оказывают влияние на синтез фибриногена, плазменный активатор фибриногена, адреналин-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Из побочных эффектов чаще всего наблюдают гастроинтестинальные симптомы, они отмечены у 5 % больных, принимающих фибраты. Не исключено, что фибраты (в частности клофибрат) провоцируют желчекаменную болезнь. Нарушение функции печени и миопатия не характерны для монотерапии фибратами, но риск их развития повышается в случае комбинации с другими препаратами, особенно статинами. Фибраты усиливают действие варфарина.

**Эффективность липидоснижающих препаратов.** В настоящее время наиболее обоснованным следует считать применение статинов [8, 15, 16], для которых доказано благоприятное влияние на прогноз (снижение сердечно-сосудистой смертности на 30–40 %). Как показали результаты исследований (AECAP, TexCAPS, WOSCOPS, 4S, CARE, LIPID, MIRA, AVERT), применение статинов приводит к снижению коронарной смертности на 25–40 %, к уменьшению риска развития ишемических событий на 26–30 %. Назначение больным с ИБС правастатина (CARE, 1996) и симвастатина (HPS, 2001) сопровождалось уменьшением общей и сердечно-сосудистой смертности как у пациентов с повышенным, так и с нормальным или несколько пониженным уровнем ХС. Применение фибратов показано у пациентов с гипертриглицеридемией (более 500 мг/дл) для предупреждения развития панкреатита. При наличии только низкого уровня ХС ЛПВП целесообразно назначать НК или фибрат. Результаты повторных коронароангиографий в серии исследований с применением различных липидоснижающих препаратов подтвердили их способность приводить к торможению и регрессии коронарного атеросклероза [5, 11, 15, 19]. При применении липидоснижающих средств статинов наблюдали выраженные клинические эффекты, в то время как изменения ангиографических показателей были незначительными. Как оказалось, помимо торможения прогрессирования атеросклероза пу-

тем уменьшения накопления липидов в месте атеросклеротического поражения, статины также нормализуют функцию эндотелия и стабилизируют атеросклеротическую бляшку, которая становится более плотной и устойчивой к механическим воздействиям. Соответственно снижается вероятность разрыва бляшки и развития тромбоза, что предупреждает возникновение острого коронарного синдрома. Эти дополнительные эффекты статинов, связанные с улучшением функции эндотелия, высвобождением и биодоступностью оксида азота, уменьшением процесса воспаления в атеросклеротической бляшке, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток стенки сосуда, агрегацией тромбоцитов, повышением фибринолитической активности крови и другими, хорошо изучены в экспериментальных и клинических исследованиях и получили название плеiotропных, липидонезависимых эффектов [10, 18]. Именно с этими механизмами многие исследователи связывают более высокую клиническую эффективность статинов по сравнению с другими группами липидоснижающих препаратов. Недавно установлено, что статины в низких дозах вызывают неоангиогенез мелких сосудов миокарда, чем улучшают его перфузию.

Показания к применению липидоснижающих средств были пересмотрены, когда выяснилось, что развитие и прогрессирование атеросклероза венечных сосудов возможно на фоне нормального уровня ХС. Как оказалось, 35 % больных с ИБС имеют нормальный уровень общего ХС и ХС ЛПНП. Однако у таких пациентов может наблюдаться дислиппротеинемия с повышенным содержанием в крови наиболее атерогенной субфракции, так называемых маленьких плотных частиц ЛПНП, что сочетается с повышенным уровнем ТГ и низким – ХС ЛПВП. Особенно часто такие нарушения наблюдаются у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. В исследовании CARE впервые было показано положительное влияние липидоснижающего лечения (правастатином) у пациентов, перенесших сердечную атаку, со средним уровнем ХС 209 мг/дл. В крупном исследовании HPS, в котором участвовали 20 536 пациентов, оценивали влияние симвастатина (зокора) в дозе 40 мг/сут и витаминов (Е – 600 мг, С – 250 мг, бета-каротина ежедневно – 20 мг) на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин у больных с ИБС из группы высокого риска. По результатам исследования [22], были сделаны следующие выводы:

– применение витаминов было безопасным, однако не уменьшало риск развития сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет, несмотря на повышение уровня витаминов в крови;

– применение симвастатина в дозе 40 мг в сутки также безопасно, но при этом снижался риск развития неблагоприятных сосудистых исходов на 24 % во всех возрастных группах независимо от пола. В старшей возрастной группе (у лиц старше 75 лет) лечение симвастатином оказало наиболее выраженный эффект и позволило снизить риск смерти на 32 %;

– применение симвастатина не сопровождалось повышением частоты онкологических заболеваний, суммарный показатель смертности от всех причин уменьшался на 12 %;

– применение симвастатина снижало риск развития сосудистых событий у пациентов с исходно нормальным уровнем ЛПНП и ТГ также эффективно, как и у пациентов с высоким уровнем этих показателей;

– прием симвастатина, как минимум, на треть уменьшал риск развития ИМ, мозгового инсульта, потребности в реваскуляризации и предотвращал сосудистые осложнения, независимо от исходного уровня ХС.

Таким образом, назначение симвастатина рекомендуется всем пациентам с доказанной ИБС и высоким риском сосудистых осложнений, **независимо от пола, возраста и исходного уровня ХС**. Не назначать статины таким больным – врачебная ошибка.

Наиболее раннее воздействие статинов реализуется через несколько недель/месяцев после начала терапии и проявляется в улучшении функции эндотелия, уменьшении процессов сосудистого воспаления (снижении С-реактивного протеина), стабилизации атероматозной бляшки, что в результате приводит к улучшению перфузии миокарда, уменьшению ишемии [1]. Важным на этом этапе является также более раннее (после 1 года терапии – в исследовании HPS) расхождение кривых выживаемости по сравнению с ожидаемыми результатами, которые могли бы быть обусловлены исключительно липидоснижающим воздействием препаратов. К примеру, в исследовании POSCH пациентам проводили частичное шунтирование тонкого кишечника, что приводило к снижению всасывания жиров и уменьшению уровня ХС ЛПНП на 39 %, однако увеличение выживаемости наблюдали только через 3 года после оперативного вмешательства. Одним из механизмов стабилизирующего действия статинов на атерому является их влияние на макрофаги. Статины воздействуют на PPAR $\alpha$ , в связи с чем подавляется выработка металлопротеиназ и других факторов, приводящих к дестабилизации атероматозной бляшки. Основными эффектами статинов на втором уровне терапевтического каскада являются предотвращение прогрессирования старых бляшек и появления но-

вых, а также частичное уменьшение (регресс) объема уже существующих. Так, в исследовании MAAS после лечения симвастатином в течение 2 лет прогрессирование атеросклероза наблюдали на 30 % реже, чем в контрольной группе, а регресс атероматозных бляшек – на 30 % чаще [19]. Третий уровень каскада действия статинов достигается через 4 года и более от начала лечения. При этом достигаются главные стратегические цели: снижение сердечно-сосудочной и общей смертности (на 18–30 %); предотвращение серьезных сердечно-сосудистых осложнений, уменьшение потребности в реваскуляризации. Наиболее эффективны статины в группах пациентов высокого риска: у пожилых, с сопутствующими сахарным диабетом, атеросклерозом мозговых и периферических артерий. Четвертый уровень действия статинов – благоприятное влияние на некардиальную патологию. Так, в настоящее время существуют сведения о благоприятном влиянии статинов не только на количество сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом, но и на течение самого сахарного диабета. Установлено, что у лиц, принимающих статины, частота развития сахарного диабета на 30 % ниже. Есть данные об уменьшении на фоне терапии статинами риска развития болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Результаты недавних исследований показали, что применение статинов в 2 раза уменьшает развитие остеопороза и частоту перелома костей, особенно у пожилых пациентов. Эти эффекты статинов не связаны с липидоснижающим действием, параллельный анализ не выявил указанных эффектов ни у НК, ни у фибратов.

Противоатеросклеротическим действием обладают и некоторые препараты, не влияющие непосредственно на липидный спектр крови. Так, в экспериментальных и рандомизированных клинических исследованиях доказано, что атеросклеротический процесс тормозится и частота развития его осложнений уменьшается под влиянием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – рамиприла (HOPE, 1999), периндоприла (EUROPA, 2003) и блокаторов кальциевых каналов – амлодипина (PREVENT, 1999), лацидипина (ELSA, 2002).

К антиангинальным препаратам, влияющим на прогноз жизни больных со стабильной стенокардией, следует отнести  $\beta$ -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности. При этом их положительное влияние на выживаемость и число сердечно-сосудистых осложнений коррелирует со степенью снижения частоты сокращений сердца. В первых исследованиях по изучению эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов – метопролола

(Швеция, 1981), тимолола (Норвегия, 1981), пропранолола (США, 1982) – получены положительные результаты, подтверждающие их эффективность по сравнению с плацебо в снижении смертности больных с ИБС. В ходе исследования ASIST (1994) было показано, что под влиянием ателолола (100 мл в сутки) через 4 нед снижались частота и выраженность ишемических эпизодов у больных с асимптомным и малосимптомным течением заболевания, а также через год снижался риск развития коронарных осложнений (смерть, ИМ). Утвердилось мнение, согласно которому,  $\beta$ -адреноблокаторы в связи с их негативным влиянием на липидный спектр крови (повышение уровня ТГ и ХС ЛПНП, снижение – ХС ЛПВП) могут ускорять процесс атерогенеза. Однако недавние клинические исследования (BCAPS, ELVA) убедительно показали, что процесс атеросклероза в сонных артериях замедляется и частота сердечно-сосудистых событий (ИМ, мозговой инсульт) уменьшается у больных, принимавших метопролол пролонгированного действия. Убедительных данных о влиянии блокаторов кальциевых каналов и нитропрепаратов на течение и прогноз больных со стабильной стенокардией в настоящее время нет.

**Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении ИБС [13].** Ингибиторы АПФ целесообразно назначать больным с ИБС с нарушенной систолической функцией левого желудочка и пациентам с сопутствующим сахарным диабетом. В двух больших клинических исследованиях (НОРЕ, 2000, EUROPA, 2003) доказано вазопротекторное действие рамиприла и периндоприла у пациентов с сохраненной функцией левого желудочка и их эффективность в предупреждении развития сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, МИ, сердечная смерть). Продемонстрировано также торможение атеросклеротического процесса под воздействием рамиприла (SECURE, 1999). Исследования НОРЕ и EUROPA имеют два существенных различия. Первое – в исследовании НОРЕ вошли пациенты с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти, что проявилось в большем количестве осложнений и смертей, зарегистрированных к моменту окончания исследования. Так, в исследовании НОРЕ через 4,5 года в группе плацебо общая смертность составила 12 %, сердечно-сосудистая смертность – 8 %, инфаркт миокарда с зубцом Q наблюдали у 3 % больных, по сравнению с группой плацебо. В исследовании EUROPA соответствующие показатели составляли – 7, 4 и 2 %. Второе существенное различие состоит в том, что в исследовании EUROPA эффективность периндоприла была выявлена у пациентов, принимавших адекватное

лечение современными лекарственными средствами, оказывающими влияние на прогноз течения ИБС.

Через 4 года лечения периндоприлом наблюдали уменьшение общей смертности на 14 % ( $P=0,0009$ ), случаев нефатального ИМ – на 22 % ( $P=0,001$ ), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 39 % ( $P=0,002$ ) и остановки сердца на 46 % ( $P=0,22$ ). Положительные результаты наблюдались у пациентов всех возрастных групп, независимо от наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета или предшествующего ИМ. Резюмируя результаты исследования, профессор К. Фох подчеркнул, что «лечение периндоприлом всех пациентов, страдающих ИБС в Европе, в течение 4 лет поможет предотвратить одну треть из миллиона смертельных случаев». «Сейчас мы имеем достаточно доказательств того, что периндоприл, помимо его эффективности в снижении артериального давления, обладает дополнительными преимуществами и должен применяться для лечения всех больных со стенокардией, перенесенным ИМ или другими проявлениями ИБС, независимо от наличия у них артериальной гипертензии», – отметил сопредседатель исследования профессор W. Remme. Нет сомнений в том, что результаты исследования EUROPA, изложенные на специальной сессии (Hot line) Европейского конгресса кардиологов 31 августа 2003 г. изменят отношение врача к назначению периндоприла (престариаума) при лечении различных групп больных с ИБС: со стабильной стенокардией, с ИМ в анамнезе, после коронарной реваскуляризации, независимо от наличия симптомов заболевания и уровня артериального давления. Основные выводы исследования повлияют на будущие рекомендации по лечению больных со стабильным течением ИБС.

Перспективными подходами к стабилизации атеросклеротической бляшки и уменьшению сердечно-сосудистого риска в настоящее время являются методы генной терапии, направленные на повышение экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ, уменьшение выработки ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  путем блокирования соответствующих  $\text{m-RNK}$ , увеличение экспрессии  $\text{NO-синтетазы}$ , простаглицлинсинтетазы, продукции ингибитора тканевого тромбопластина.

Подводя итоги, можно сказать, что на сегодняшний день принципы вторичной профилактики и медикаментозной терапии стабильной стенокардии основываются на следующих доказанных фактах:

– вторичная профилактика, включающая немедикаментозную и медикаментозную коррекцию факторов риска, имеет большое значение в комплексе лечения больных с ИБС и оказывает влияние на прогноз заболевания;

– увеличение продолжительности жизни у больных с ИБС связано с применением антитромбоцитарных и липидоснижающих средств, а также  $\beta$ -адреноблокаторов и некоторых ингибиторов АПФ (рамиприла, периндоприла).

## Литература

1. Аронов Д.М. Терапевтический каскад статинов // *Consilium medicum*. – 2003. – Экстравыпуск. – С. 7-10.
2. Коваленко В.М., Дорогой А.П., Корнацький В.М. та ін. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань – проблеми сучасності // *Укр. кардіол. журн.* – 2003. – № 6. – С. 9-13.
3. Лутай М.І. Профілактика и лікування ішемічної хвороби серця // *Нова медицина*. – 2002. – № 3. – С. 30-35.
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Бином, 2002. – С. 551-619.
5. Штайнберг Д., Готто А. Запобігання ішемічній хворобі серця шляхом зниження рівня холестерину. 50 років від лабораторії до ліжка хворого // *Лікарський вісник*. – 2002. – № 147. – С. 7-20.
6. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1999. – Vol. 33, №7. – P. 2093-2197.
7. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 149-158.
8. Athyros V., Papageorgiou A., Mercouris B. et al. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study // *Cur. Med. Res.* – 2002. – Vol. 18. – P. 220-228.
9. Bates E., Mukherjee D., Lau W. Drug-drug interaction involving antiplatelet agents // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1707-1709.
10. Bellosta S., Ferri N., Bernini F. et al. Njn-lipid-related effects of statins // *Ann. Med.* – 2000. – Vol. 32. – P. 164-176.
11. Blankenhorn D.H. and MARS research group: coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Study (MARS) // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 119. – P. 969-976.
12. CAPRIE: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329-1339.
13. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 782-788.
14. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1601-1610.
15. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and management of lipid disorders. – N.Y.: Int. Lipid Information bureau. – 2001. – P. 236.
16. Gotto A.M., Whietney E., Stein E.A. et al. // Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 477-484.
17. Keys A. Coronary heart disease in seven countries American heart association monograph // *Circulation*. – 1970. – Vol. 41. – P. 211.
18. Libby P., Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins // *Amer. J. Cardiology*. – 2003. – Vol. 91 (Suppl. B). – P. 4-8.
19. The MAAS Investigators: effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 633-638.
20. Management of stable angina pectoris. Recommendation of the task force of the European society of cardiology // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 394-413.
21. McNamara D.J., Kolb R., Parker T.C. et al. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man: response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 79. – P. 1729-1739.
22. 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. 7-20.
23. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men (multiple risk factor Intervention trial research group) // *Arch. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 56-64.
24. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.
25. Third report of the National Cholesterol Education Program – NCEP – expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel – ATP). – N.Y.: NIH Publication, 2001. – 26 p.
26. Wood P.D., Shioda R., Kinsell L.W. Dietary regulation of cholesterol metabolism // *Lancet*. – 1966. – Vol. 2. – P. 604-607.

## Secondary prevention and drug management of patients with ischemic heart disease. Is it possible to modify the prognosis?

M.I. Lutay, A.F. Lysenko

*The article addresses contemporary principles of secondary prevention of ischemic heart disease (IHD) and the data about the possibilities of pharmacological and non-pharmacological prevention measures. The strategy of secondary prophylaxis of IHD includes lifestyle changes, as well as management of arterial hypertension, lipid disorders, diabetes mellitus (in some cases with drug therapy). Pharmacological therapy of IHD includes three main groups of drugs, such as antianginal, platelet modifying and cholesterol reducing agents. The inhibitors of HMG-CoA reductase (cholesterol reducing agents) have the special position in management of IHD today, because of their significant positive influence on prognosis and prevention of cardiovascular complication in such patients.*