

Острый коронарный синдром. Нужно ли назначать статины?

Драпкина О.М.

Ашихмин Я.И.

ММА им. И.М. Сеченова

Резюме: Целью данной статьи является обзор современной литературы, непосредственно касающейся снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, при раннем назначении терапии статинами. Важное место отведено обсуждению результатов последних метаанализов и официальных рекомендаций. Наибольшая доказательная база подведена под применение при ОКС аторвастатина.

В последнее десятилетие было четко доказано снижение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности пациентов с болезнями сердца атеросклеротической этиологии при лечении статинами [1]. Тем не менее, вопрос о том, могут ли статины, назначенные больным с острым коронарным синдромом¹ (ОКС) в короткий срок после поступления в клинику, влиять на прогноз, остается менее ясной.

Ряд авторов отмечает, что снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при применении статинов оказывается большим, чем того можно было ожидать от изолированного снижения уровня холестерина (ХС) ЛНП [2]. В дополнение к позитивному влиянию на показатели липидного спектра (ХС ЛВП↑, триглицериды↓), статины обладают плеiotропными эффектами, такими как увеличение биодоступности NO, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное, антитромботическое, мягкое антигипертензивное, антиаритмическое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действия, способности к улучшению эластичности артерий и эндотелиальной функции [2].

Указанные свойства могут быть особенно полезны при лечении пациентов с ОКС. Немаловажно, что плеiotропное действие статинов при ОКС, как показали Link и соавт., развивается в течение первых дней после назначения [3], что создает предпосылки для успешности их применения. Кроме того, важно отметить, что лица с осложненным коронарным атеросклерозом представляют группу наиболее высокого сердечно-сосудистого риска, в которой антиатеросклеротические препараты – статины – а priori должны быть наиболее эффективными.

Оптимальная тактика лечения пациентов с ОКС всегда представлялась одним из самых актуальных медицинских вопросов. В связи с этим, предположение об эффективности статинов в лечении ОКС подверглось тщательной проверке с использованием мощных инструментов доказательной медицины: двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и метаанализов.

Основные рандомизированные исследования (РКИ), изучавшие возможности применения статинов при ОКС

Первым крупномасштабным исследованием, изучавшим возможности интенсивной терапии статинами у пациентов со «свежим» ОКС, было **MIRACL** [4]. В рамках данной

¹ Острый коронарный синдром – группа клинических состояний, отражающая период обострения в течении ИБС, позволяющая подозревать развитие инфаркта миокарда (как с зубцом Q, так и без зубца Q) или нестабильной стенокардии. В данной статье мы будем использовать термин «ОКС» в узком смысле как понятие, объединяющее нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда без зубца Q.

работы пациенты с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q (n=3086) в течение 24 – 96 часов после поступления в клинику случайно распределялись в группы применения аторвастатина в дозе 80 мг/сут (без титрования) либо плацебо. По прошествии 16-ти недельного срока наблюдения первичной конечной точки² достигли 228 (14,8 %) пациентов в группе аторвастатина и 269 (17,4%) в группе плацебо. Таким образом, разница в абсолютном риске составила 2,6 %. **При оценке относительного риска аторвастатин оказался на 16 % эффективнее плацебо** (RR = 0,84; CI 0,7 – 1,0; p = 0,048). Тем не менее, при сравнении аторвастатина и плацебо не было выявлено достоверной разницы в частоте развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ), остановки сердца с последующей реанимацией, а также смерти, при этом аторвастатин снижал на 26 % риск рецидива ишемии миокарда с выраженной клиникой, доказанного при срочной повторной госпитализации. Данный показатель внес основной вклад в 16 % снижение относительного риска достижения конечных точек при использовании аторвастатина.

Средний уровень ХС ЛНП включенных пациентов составлял 124 мг/дл, что представляется весьма низким значением. На фоне терапии аторвастатином значение ХС ЛНП снизилось до 72 мг/дл, то есть до уровня более низкого, чем достигнутый в 4S, LIPID и CARE. Интересно, что снижение риска достижения конечных точек на фоне лечения аторвастатином в исследовании MIRACL не зависело от исходного уровня ХС ЛНП или иных показателей липидограммы, что является косвенным свидетельством значимости плеiotропных эффектов.

Необходимо обратить внимание на то, что аторвастатин в высокой дозе (80 мг/сут) хорошо переносился пациентами с ОКС. В ходе исследования не отмечалось тяжелых побочных эффектов с частотой возникновения более 1 %, а также ни одного случая развития миозита. Уровни «печеночных» трансаминаз повышались выше 3-х норм у 38 (2,5%) пациентов в группе аторвастатина и у 9 (0,6%) пациентов в группе плацебо.

Дизайн исследования MIRACL включал и оценку развития вторичных конечных точек. Не смотря на то, что различий в их частоте на фоне лечения аторвастатином не отмечалось (речь идет о процедурах реваскуляризации, ухудшении течения стенокардии, развитии или прогрессировании сердечной недостаточности и инсульте), при применении аторвастатина было достигнуто достоверное снижение риска фатального инсульта на 50 %, а нефатального – на 59 %. В заключение статьи авторы указывали на необходимость проведения новых исследований статинов при ОКС с большим объемом выборки для

² Первичными конечными точками в исследовании MIRACL были: смерть, нефатальный ОИМ, остановка сердца с последующей реанимацией, а также рецидив ишемии миокарда с выраженной клиникой, доказанный при срочной повторной госпитализации.

достижения более высокой статистической достоверности, и такие исследования вскоре были проведены.

В исследовании **PROVE IT-TIMI 22**, включавшем 4162 пациента с ОКС (из них 36 % – с элевацией сегмента ST), сравнивались высокоинтенсивная терапия статинами (аторвастатин 80 мг/сут) в сравнении со «стандартным» режимом (правастатин 40 мг/сут) [5]. Параллельно в исследовании оценивалась возможность фторхинолона гatifлоксацина, высокоактивного в отношении *Cl. pneumoniae*, улучшать прогноз пациентов с ОКС.

Спустя двухлетний период наблюдения, в группе интенсивной терапии аторвастатином комбинированной первичной конечной точки³ достигли 26,3 % пациентов в группе правастатина и 22,4 % – в группе аторвастатина, что вылилось в 16 % снижение относительного риска ($p = 0,005$; CI 5 – 26 %). Кривые «конечная точка-время» для аторвастатина и правастатина начали расходиться достаточно рано, на третьем-четвертом месяцах лечения. Анализ подгрупп выявил превосходство аторвастатина у пациентов с нестабильной стенокардией и ОКС без элевации ST в сравнении с ОКС с элевацией ST, у лиц моложе 65 лет и при исходном уровне ХС ЛНП ≥ 125 мг/дл. Отмечавшаяся тенденция к снижению уровня общей смертности на фоне приема аторвастатина (OR = 0,72) не достигла уровня статистической значимости ($p = 0,07$).

Средний уровень ХС ЛНП до включения в исследование составлял в обеих группах 106 мг/дл. На фоне терапии аторвастатином он снизился до 62 мг/дл в группе аторвастатина и до 95 мг/дл в группе правастатина.

Необходимо отметить, что, не смотря на то, что частота повышения трансаминаз выше трех норм, уровней КФК или развития миалгии не превышали 3,3 %, ко второму году ввиду развития нежелательных реакций или по другим причинам прием правастатина прекратили 33 % пациентов, а аторвастатина – 30,4 %. Случаев рабдомиолиза в данном исследовании также не наблюдалось.

В фазе Z исследования **A to Z** проводилось сравнение эффективности ранней интенсивной терапии статинами (симвастатин в дозе 40 мг/сут в течение первого месяца, затем 80 мг/сут, $n=2262$) в сравнении с менее интенсивным режимом (плацебо в течение первых 4-х месяцев, затем симвастатин в дозе 20 мг/сут) у пациентов с ОКС [6].

Период наблюдения составил 6 – 24 месяца. Достижими первичной конечной точки считались пациенты, перенесшие нефатальный инфаркт миокарда, инсульт,

³ В исследовании PROVE IT-TIMI 22 первичными конечными точками служили смерть от любой причины, ИМ, документированное развитие нестабильной стенокардии, потребовавшее госпитализации, реваскуляризация миокарда, инсульт.

вторично госпитализированные с диагнозом ОКС, а также умершие по причине заболевания сердечно-сосудистой системы.

По завершении исследования оказалось, что более агрессивный режим лечения симвастатином (40/80 мг в сутки) не имел статистически достоверных преимуществ. В группе симвастатина 40/80 мг/сут конечной точки достигли 309 (14,4 %) пациентов, а в группе плацебо/симвастатин 20 мг – 343 (16,7 %) пациентов, (HR 0,89; CI 0,76 – 1,04; $p = 0,14$). В отношении снижения на фоне интенсивной терапии риска сердечно-сосудистой смерти наблюдался пограничный уровень статистической достоверности (4,1 % vs. 5,4 %, **снижение относительного риска на 25 %, $p = 0,05$**).

Такое положение вещей исследователи попытались объяснить отсроченностью эффекта статинов, меньшей, чем ожидали авторы, частотой развития сердечно-сосудистых катастроф в исследуемой популяции, а также частым прекращением приема назначенных препаратов (33 %).

При сравнении исследований PROVE IT-TIMI 22 и A to Z нужно отметить, что в исследовании A to Z различия в уровнях ХС ЛНП между изучаемыми группами были меньшими, чем в исследовании PROVE IT-TIMI 22. Несмотря на то, что уровень ХС ЛНП достигнутый при применении агрессивной гиполипидемической терапии в обоих исследованиях был одинаковым, средний уровень холестерина в группах «стандартной» терапии в исследовании A to Z составил 77 мг/дл в сравнении с 95 мг/дл в группе, получавшей 40 мг правастатина в исследовании PROVE IT-TIMI 22. Таким образом, между 4 и 24 месяцами средняя разница между достигнутыми в этих группах уровнями ХС ЛНП составляла примерно 14 мг/дл в исследовании A to Z (относительная разница в 18 %) в сравнении с 33 мг/дл в исследовании PROVE IT-TIMI 22 (относительная разница в 33 %). Такого рода различия могут частично объяснять меньшее снижение относительного риска в достижении первичных конечных точек (11 %, N/S, в исследовании A to Z) в сравнении с исследованием PROVE IT-TIMI 22 (16 %, $p < 0,05$). Эти наблюдения согласуются с последним анализом, включенным в NCEP III в котором постулируется прямая пропорциональная зависимость между степенью снижения ХС КУГ и уменьшением сердечно-сосудистого риска.

Ряд различий в результатах исследований, по всей видимости, может обуславливаться выбором разных статинов. Например, в отличие от PROVE IT-TIMI 22 (аторвастатин, правастатин), в A to Z (симвастатин) не отмечалось снижения уровня С-реактивного белка (СРБ) к 30-му дню, в то время как было задокументировано повышение уровня КФК > 10 норм у 9 пациентов (0,4%), включая трех больных с рабдомиолизом (при использовании дозы 80 мг симвастатина). Аторвастатин представляется препаратом, у

которого наиболее полно представлены полезные плейотропные эффекты. Крупные исследования, проводимые с использованием аторвастатина, демонстрируют его положительное влияние за пределами «простого» снижения уровня холестерина, в то время как, например, розувастатин в двух последних исследованиях GISSI-HF и CORONA не проявил выраженных плейотропных свойств, способных улучшить прогноз пациентов с ХСН.

Статины при ОКС: результаты метаанализов

Достаточно большое количество крупных и хорошо спланированных РКИ, изучавших статины при ОКС, вкупе с недостаточно высокой статистической мощностью работ и высокой актуальностью диктовали необходимость проведения по данной проблематике метаанализов. Мы рассмотрим два метаанализа, опубликованные в наиболее авторитетных журналах Arch Intern Med (2006) [7] и Heart (2007) [8].

Метаанализ Hulten и соавт. [7] объединил данные 13 рандомизированных клинических исследований, включавших 17 963 пациента, которым статины назначались в течение 14 дней после госпитализации по поводу ОКС. Было выявлено, что ранняя интенсивная терапия статинами статистически достоверно снижает риск смерти и сердечно-сосудистых катастроф на 19 %, что прослеживается на протяжении двух и более лет. Не было получено четких доказательств тому, что степень снижения ХС ЛНП оказывает влияние на эти результаты. На фоне общего снижения рисков сердечно-сосудистых катастроф не отмечалось снижения риска развития повторного ИМ и сердечно-сосудистой смерти.

Анализ кривых выживаемости показывает, что эти позитивные эффекты статинов проявляются между 4 и 12 месяцами лечения и достигают статистической достоверности к 12 месяцу. Как и в опубликованном ранее метаанализе [9], в данной работе не выявлялось преимуществ статинов в течение первых 4 месяцев после их назначения, и это может объясняться длительностью времени, необходимого для развития стойкой стабилизации бляшек при приеме статинов.

В более поздний метаанализ Afilalo и соавт. [8] вошли данные 6 наиболее крупных и хорошо спланированных работ (A to Z, PROVE-IT TIMI 22, IDEAL, TNT, VASCULAR BASIS, REVERSAL, всего 110 271 пациенто-год), в которых сроки наблюдения превышали 6 месяцев. Эти исследования включали как пациентов со стабильной стенокардией, так и с ОКС, которым была назначена интенсивная терапия статинами.

После проведения статистической обработки было показано, что интенсивная терапия статинами, назначенная вскоре после перенесенного ОКС, снижает смертность от

всех причин с 4,6 % до 3,5% (OR 0,75; 95 % CI 0,61 – 0,93) при периоде наблюдения, превышающем 2 года. Интересно, что у пациентов со стабильной стенокардией интенсивная стенокардия статинами утрачивала позитивный эффект в отношении снижения общей смертности спустя 4,7 лет (OR 0,99; 95 % CI 0,89 – 1,11). Общее снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф при применении статинов составило 16 %, а частотность поступления в госпиталь для лечения сердечной недостаточности – на 28 %.

Afilargo и соавт. отмечают, что, при высоком соотношении эффективность/безопасность, высокоинтенсивная терапия статинами сопряжена с ростом уровней «печеночных» трансаминаз выше трех норм (OR = 1,96; 95 % CI 2,11 – 6,58), а также с тенденцией к более частому развитию миопатий и рабдомиолиза (OR = 1,96; 95 % CI 0,50 – 7,63).

Гиполипидемическая терапия при ОКС: официальные рекомендации

Высокая эффективность статинов в улучшении прогноза пациентов с ОКС в сочетании с хорошей переносимостью послужили тому, что эти препараты были признаны международным медицинским сообществом в качестве средств, обязательных к применению при лечении пациентов с ОКС, и внесены в официальные рекомендации.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2007 г.) [10] и Американской Коллегии Кардиологов/Ассоциации Сердца (ACC/AHA, 2007 г.) [11] прописана **необходимость назначения статинов всем пациентам с ОКС в отсутствие противопоказаний вне зависимости от уровня холестерина до достижения целевых цифр ХС ЛНП < 100 мг/дл**. Терапия статинами должна начинаться рано, в течение 1 – 4 дня после развития ОКС (ESC), или, по крайней мере, до выписки из клиники (ACC/AHA). В обоих документах отмечается целесообразность использования более интенсивных схем гиполипидемической терапии для достижения цели ХС ЛНП < 70 мг/дл.

В рекомендациях ACC/AHA, кроме того, отмечаются важность оценки липидного профиля в течение 24 часов поступления в госпиталь с диагнозом «ОКС», удачное сочетание со статинами растительных стеролов/станолов (2 гр/д), а также необходимость использования фибратов или ниацина до терапии статинами при уровне триглицеридов, превышающем 500 мг/дл.

За счет чего статины эффективны?

Одним из наиболее интересных вопросов представляется раскрытие механизмов эффективности статинов в отношении улучшения прогноза пациентов с ОКС. Принимая во внимание четко доказанную тесную прямую взаимосвязь степени снижения ХС ЛНП и

снижением риска сердечно-сосудистых катастроф [1], многие авторы, изучавшие статины при ОКС, придают первостепенное значение быстроразвивающимся плеiotропным эффектам, не зависящим от снижения ХС ЛНП [2,7]. Так, в моделях *ex vivo* статины вне присутствия частиц ЛНП снижают тромбообразование за счет снижения уровня PAI-1 при параллельном повышении фактора ТРА [12]. В сравнении с эзетемибом (10 мг/сут), симвастатин (10 мг/сут), кроме сравнимого снижения ХС ЛНП на 15 %, обеспечивает дополнительное улучшение эндотелиальной функции [13].

В упомянутой выше работе Link и соавт. назначенный после ОКС розувастатин (20 мг/сут) в сравнении с плацебо оказался способным снижать концентрацию провоспалительных цитокинов TNF- α , IFN- γ как в плазме крови, так и в среде со стимулированными Т-лимфоцитами уже к 72-му часу. К этому же времени развивалась способность к торможению иммунного ответа, опосредованного Th₁. При этом Th₂-звено Т-хелперов не было подвержено влиянию розувастатина, и концентрации противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 оставались неизменными [3].

Противовоспалительные свойства статинов реализуются и через их способность к снижению уровня СРБ, маркера учитываемого при определении прогноза ИМ по системе TIMI [14]. В исследованиях VASCULAR BASIS [15] и PROVE-IT TIMI 22 [5] аторвастатин в дозе 80 мг/сут быстро снижал уровень СРБ с параллельным снижением уровня сердечно-сосудистых катастроф в течение первых 4-х недель.

Анализ подгрупп пациентов с наиболее высокими на момент рандомизации уровнями СРБ показал, что у этих больных преимущества от назначения статинов наблюдаются уже в первые 7 дней после назначения [16]. Напротив, в исследовании A to Z при применении симвастатина не наблюдалось ни снижения уровня СРБ, ни улучшения краткосрочного прогноза пациентов с ОКС, несмотря на значительное снижение уровня ХС ЛНП [6]. Наилучшим прогнозом в исследовании PROVE-IT TIMI 22 и наиболее низкими темпами прогрессирования атеросклероза в исследовании REVERSAL [17] обладали пациенты, достигшие параллельного снижения ХС ЛНП < 70 мг/дл и СРБ < 10 – 20 мг/дл.

Важно отметить, что прием статинов ассоциируется с лучшим прогнозом не только пациентов, получивших статины уже после диагностированного ОКС, но и больных, принимавших эти препараты до поступления в клиники с ОКС [18].

По всей видимости, улучшение прогноза у пациентов с ОКС при раннем назначении статинов обуславливается развивающимися достаточно быстро плеiotропными эффектами, которые впоследствии «перекрываются» с положительным влиянием на показатели липидного спектра.

Данные последнего когортного исследования, включившего более 18 311 наблюдений за пациентами пожилого возраста (≥ 65 лет), принимавших статины не менее чем на протяжении 90 дней после выписки из клиники с диагнозом ОКС, не выявили превосходства высокоинтенсивной терапии статинами у данной группы больных [19].

По всей видимости, наши представления об эффективности статинов при ОКС будут в очередной раз расширены после завершения проходящего в настоящее время исследования LUNAR [20].

Таким образом, на сегодняшний день следует подчеркнуть не только оправданность, но и необходимость раннего применения статинов у большинства пациентов с ОКС — больных с осложненным атеросклерозом, требующих активного применения патогенетической антиатеросклеротической терапии. Тем не менее, важными клиническими проблемами остаются оправданность применения статинов у перенесших ОКС пациентов со сниженной фракцией выброса и у пожилых. В отношении выбора конкретного статина следует ориентироваться на препараты, имеющие при применении при ОКС максимальную доказательную базу.

Список литературы

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: respective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
2. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23) (suppl 1):III39-III43.
- Heeschen C, Hamm CW, Laufs U et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002; 105:1446–1452
3. Link A, Ayadhi T et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome *European Heart Journal* (2006) 27, 2945–2955
4. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes *JAMA* 2001;285:1711–8
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes *N Engl J Med* 2004;350:1495–504
6. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes Phase Z of the A to Z Trial *JAMA* 2004;292:1307–16
7. Hulten E, Jackson JL, Douglas K et al. The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome *Arch Intern Med*. 2006;166:1814-1821
8. Afilalo J, Majdan AA and Eisenberg MJ Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials *Heart* 2007;93;914-921
9. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2046-2056.
10. Bassand J.-P. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation ACS *European Heart Journal* 28, 1598 - 1660, 2007

11. Anderson JL et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction J. Am. Coll. Cardiol. 2007;50;1-157
12. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:556–62.
13. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. Circulation 2005;111:2356–63.
14. Foussas SG, Zairis MN, Lyras AG, et al. Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2005;96:533–7.
15. Stone PH, Lloyd-Jones DM, Kinlay S, et al. Effect of intensive lipid lowering, with or without antioxidant vitamins, compared with moderate lipid lowering on myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease: the Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study. Circulation 2005;111:1747–55.
16. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, et al. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. Am J Cardiol 2004;94:1107–12.
17. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1071–80.
18. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2002; 105:1446 –1452.
19. Choudhry NK, Levin R and Winkelmayr WC Statins in elderly patients with acute coronary syndrome: an analysis of dose and class effects in typical practice Heart 2007;93;945-951
20. <http://clinicaltrials.gov:80/ct2/show/NCT00214630>