

## Статины при ИБС

Проф. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И.

ММА им. И.М. Сеченова

В последнее десятилетие было четко доказано снижение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности пациентов с болезнями сердца атеросклеротической этиологии при лечении статинами [1]. В одном из предыдущих номеров мы уже писали о возможностях использования статинов при остром коронарном синдроме (Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., 2008).

На сегодняшний день есть все основания полагать, 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].

### ***Кому показаны статины в первую очередь?***

Статины показаны тем пациентам, кому они в наибольшей мере увеличивают продолжительность жизни и улучшают ее качество. Соответственно, это пациенты с наиболее тяжелым атеросклерозом и с наиболее высоким риском развития осложнений атеросклероза.

Для наглядного ответа приведем здесь алгоритм, предложенный в NCEP III (рис. 1). Согласно данному документу, статины абсолютно показаны двум категориям больных: пациентам с сахарным диабетом (где их эффективность, по крайней мере, не уступает гипогликемической терапии) и с ишемической болезнью сердца.

Согласно последним Рекомендациям ВНОК, уровень ХС ЛНП у пациентов с ИБС, при котором следует начинать терапию статинами должен быть  $\geq 3,0$  (116), а целевой уровень ХС ЛНП должен быть ниже 2,5 (100), что полностью соответствует и Рекомендациям NCEP III.

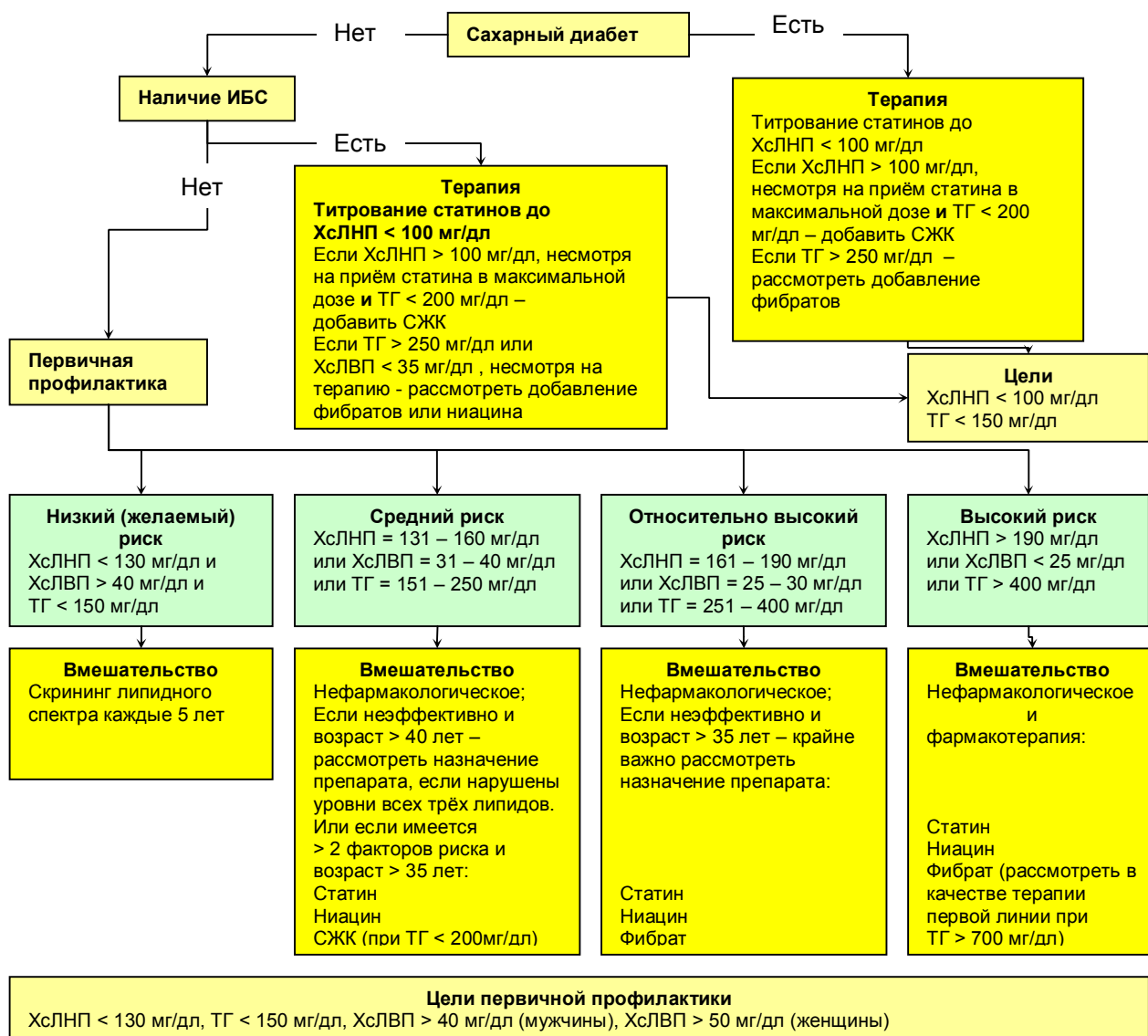


Рисунок 1. Алгоритм гиполипидемической терапии, по NCEP III [3]. СЖК = секвестрант желчных кислот

### **За счет чего статины эффективны?**

Сегодня четко доказана закономерность: чем сильнее удастся снизить у пациентов с ИБС уровень ХС ЛНП, тем более значимо снижается риск сердечно-сосудистых катастроф [1].

В то же время многие авторы придают важное значение плеiotропным эффектам, не связанным непосредственно со снижением уровня ЛНП [2,4], которые особенно ярко проявляют себя в отношении снижения риска инсульта и при лечении пациентов с острым коронарным синдромом.

Плеiotропные эффекты статинов очень многогранны. Они включают в себя:

- ↓ Адгезия/агрегация тромбоцитов;
- ↑ Реология крови, фибринолиз;
- ↑ Эндотелиальная функция (→ NO и эндотелин-1);
- ↓ Провоспалительные цитокины;
- Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек;
- ↓ Свободнорадикальное повреждение.

В моделях *ex vivo* статины вне присутствия частиц ЛНП статины снижают тромбообразование за счет снижения уровня PAI-1 при параллельном повышении фактора ТРА [5]. В сравнении с эзетемибом (10 мг/сут), симвастатин (10 мг/сут), кроме сравнимого снижения ХС ЛНП на 15 %, обеспечивает дополнительное улучшение эндотелиальной функции [6].

В работе Link и соавт. назначенный после ОКС розувастатин (20 мг/сут) в сравнении с плацебо оказался способным снижать концентрацию провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  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 Th<sub>1</sub>. При этом Th<sub>2</sub>-звено Т-хелперов не было подвержено влиянию розувастатина, и концентрации противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 оставались неизменными [7].

Противовоспалительные свойства статинов реализуются и через их способность к снижению уровня СРБ, маркера учитываемого при определении прогноза ИМ по системе TIMI [9]. В исследованиях VASCULAR BASIS [10] и PROVE-IT TIMI 22 [11] аторвастатин в дозе 80 мг/сут быстро снижал уровень СРБ с параллельным снижением уровня сердечно-сосудистых катастроф в течение первых 4-х недель.

### ***Безопасны ли статины?***

Принцип «не навреди!» - основной принцип медицины. Возможность развития угрожающих жизни побочных эффектов практически отсутствует, даже при применении статинов у пожилых и полиморбидных пациентов (исследования CORONA, GISSI-HF). Согласно данным последнего метаанализа, опубликованного в журнале «Circulation», [12] применение **статинов не ассоциируется с повышением риска миалгий и рабдомиолиза** для аторвастатина, флувастатина, ловастатина, правастатина, розувастатина, симвастатина, исключая данные по церивастатину, который был снят с производства.

### ***Какой статин выбрать?***

Рациональный выбор статина должен определяться, в первую очередь, доказательной базой, полученной в рамках крупных рандомизированных клинических исследований. Сегодня наиболее изученным статином представляется аторвастатин. Аторвастатин хорошо изучен в контролируемых клинических исследованиях у больных с острым коронарным синдромом (MIRACLE, PROVE-IT TIMI-22), пациентов с сахарным диабетом 2 типа (CARDS), артериальной гипертензией (ASCOT-LLA), у пациентов с ИБС, в том числе перенесших острый инфаркт миокарда (TNT, IDEAL), а также в исследовании по регрессии коронарного атеросклероза REVERSAL.

### ***Заключение.***

Таким образом, на сегодняшний день следует подчеркнуть не только оправданность, но и необходимость применения статинов у большинства пациентов с ИБС больных с осложненным атеросклерозом, требующих активного применения патогенетической антиатеросклеротической терапии. В отношении выбора конкретного статина следует ориентироваться на препараты, имеющие при применении при ИБС максимальную доказательную базу и апробированные на территории нашей страны.

## **Список литературы**

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective 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. 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 III]: Final report. *Circulation* 106:3143, 2002
4. 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
5. 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.
6. 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.
7. Link A, Ayadhi T et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome *European Heart Journal* (2006) 27, 2945–2955
8. 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.
9. 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.
10. 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
11. 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

12. Kashani A, et al. Risks Associated With Statin Therapy // Circulation, 2006;114:2788-2797

13. Исследование АТЛАНТИК

14. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и соавт. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР» // РМЖ, 2006, том 14, номер 10.

15. А.В. Сусеков, Т.А. Рожкова, М.И. Трипотень и соавт. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007; 6 (3)

16. Хохлов А.Л., Жилина А.Н., Буйдина Т.А. Анализ эффективности применения аторвастатина в терапии пациентов с метаболическим синдромом // Русский медицинский журнал, том 14, № 13, 2006