

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПИДМОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.А.Грацианский, Н.А.Ваулин

*Лаборатория клинической кардиологии (зав. — проф. Н.А.Грацианский) ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава, Москва*

---

Представлены результаты изучения эффектов липидмодулирующих средств (правастатина, аторвастатина, симвастатина, фибрата гемфиброзила) при осложнениях коронарной болезни сердца (острый коронарный синдром без подъемов *ST*, хроническая сердечная недостаточность). Если при остром коронарном синдроме статины оказывали положительное действие на некоторые изучаемые показатели, то при сердечной недостаточности установлена только безопасность краткосрочной терапии.

---

**Ключевые слова:** *коронарная болезнь сердца, статины, острый коронарный синдром, воспаление, сердечная недостаточность*

Заболевания, вызванные атеросклеротическим поражением сосудов, и в первую очередь коронарных артерий, занимают первое место среди причин смертности в развитых странах. Существенная доля в смертности и инвалидизации принадлежит острым коронарным синдромам (ОКС) и сердечной недостаточности, обусловленной прогрессированием коронарной болезни сердца (КБС). Поэтому предупреждение осложнений этого заболевания — важнейшая задача кардиологии. За последние 10 лет доказано, что из огромного числа средств реально предупреждают коронарные события и, главное, снижают общую смертность ограниченное число лекарств, включая ацетилсалициловую кислоту,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и гиполипидемические средства, особенно статины. Последние эффективны как во вторичной, так и в первичной профилактике, причем доказательства были получены уже на фоне комбинации их с другими вышеперечисленными активными препаратами. Характерно, что эффективность этих препаратов тем выше, чем выше уровень риска у пациента. В этой связи логично предположить, что их применение при осложнениях или обострениях КБС может сопровождаться максимальным клиническим эффектом.

Как правило, повреждения покрышки атеросклеротической бляшки, ведущие к развитию

ОКС, происходят на так называемых “ранимых” бляшках, для которых характерно наличие относительно крупного липидного ядра с большим содержанием холестерина (ХС) и истонченной покрышки с повышенным содержанием клеток воспаления и уменьшенным содержанием коллагена и гладкомышечных клеток. Кроме того, в дестабилизации бляшки важное значение имеет локальная склонность к вазоспастической реакции, обусловленная нарушением эндотелиальной функции. Наконец, при разрыве бляшки важную роль в развитии ОКС играет активность тромбоцитов и прокоагулянтная активность крови [15].

Однако, несмотря на внедрение в клинику новых мощных антитромбоцитарных агентов и антикоагулянтов, уровень неблагоприятных исходов при ОКС остается высоким. Таким образом, помимо поиска новых антитромботических средств возможными способами стабилизации атеросклеротической бляшки являются вмешательства, направленные на подавление процессов дестабилизации атеросклеротической бляшки. Однако уже сейчас пациент вынужден принимать по 4-5 препаратов одновременно, и дальнейшее увеличение их числа может привести к непредсказуемым взаимодействиям и побочным эффектам.

Одним из вариантов решения этой проблемы может стать обращение к широко используемым

при хронической КБС ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (стати-нам). Статины обладают рядом так называемых “нелипидных”, или плейотропных, эффектов, потенциально способных воздействовать на основные звенья ОКС. К ним относят противовоспалительное действие, способность нормализовать эндотелийзависимую сосудистую реакцию, а также в определенной степени уменьшать про-тромботическую активность крови [9].

К настоящему моменту однозначных дан-ных об эффекте статинов в момент обострения КБС, особенно начиная с 1-х суток, нет. Несмотря на положительные результаты ряда крупных исследований со статинами при ОКС (PROVE IT, MIRACL) [18], у исследователей существуют определенные сомнения в таком подходе. С теоретической точки зрения, “полезные” плейотроп-ные эффекты статинов при хроническом тече-нии КБС могут оказаться нежелательными при обострении. Кроме того, не ясно, можно ли ориентироваться на уровни липидов при выборе дозы статина, поскольку при ОКС происходит их существенное снижение. Наконец, не извест-но, существуют ли различия между статинами с выраженной и умеренной гиполипидемичес-кой активностью в эквивалентной дозе по не-липидным эффектам, а также зависят ли плейо-тропные эффекты от дозы статина. С другой стороны, повод для сомнений в эффективности описываемого подхода дают результаты иссле-дований RACT [19], ATOZ [10], а также опубликованный в середине 2006 г. метаанализ всех исследований по раннему началу применения статинов при обострении КБС.

В последнее время в литературе появились сведения о том, что и некоторые другие гиполипидемические вмешательства теоретически стабилизируют атеросклеротическую бляшку. В част-ности, на основании экспериментальных данных предполагается наличие противовоспалительного эффекта по отношению к “ранимой” бляшке у так называемых агонистов PPAR (ядерный ре-цептор активации пероксисомальной пролифе-рации) [14]. К ним относятся хорошо известные гиполипидемические средства — фибраты. Есть мнение, что так называемые “нелипидные”, или плейотропные, эффекты статинов могут иметь один механизм с агонистами PPAR [16], в част-ности, с фибратами. Выбор гемфиброзила обус-ловлен наилучшей изученностью этого препара-та и доказательной базой данных по примене-нию его для вторичной профилактики КБС [17].

Еще меньше данных по применению стати-нов у пациентов с тяжелой сердечной недоста-

точностью вследствие КБС [11]. Некоторые ме-таанализы и эпидемиологические исследования показали, что более низкие уровни ХС при не-достаточности кровообращения связаны с пло-хим прогнозом [8]. В данном случае не ясно, является ли снижение липидов причиной или отражает общую тяжесть состояния больного. Небольшие пилотные исследования, в основном с аторвастатином или розувастатином, в этой категории пациентов свидетельствуют о положи-тельном эффекте статинов на суррогатные конеч-ные точки [13]. Данные по симвастатину в по-добной клинической ситуации отсутствуют, в то время как в нашей стране именно этот статин получил наибольшее распространение. Кроме того, симвастатин изучен в многочисленных ис-пытаниях с твердыми конечными точками, в том числе и в опытах по снижению общей смерт-ности у пациентов с высоким риском [12].

В лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины, начиная с 1996 г., осуществляется работа по изучению гиполипидемических средств — в основном ста-тинов — при осложненном течении КБС.

Цель работы — оценить эффекты липид-снижающих препаратов при ОКС без подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКС<sub>БП</sub>) в условиях комби-нированной анти тромботической терапии и при хронической сердечной недостаточности вслед-ствие КБС.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа больных с ОКС<sub>БП</sub> включала мужчин и женщин (табл. 1) в постменопаузальном перио-де, не получавших гормональную заместитель-ную терапию, с ОКС без стойких элеваций сег-мента ST на ЭКГ в 1-е сутки после развития ангинозного приступа, послужившего поводом к настоящей госпитализации. Не включались пациенты с явно вторичным ОКС (с острой сер-дечной недостаточностью, аритмиями, тяжелыми анемиями и т.д.), с выраженными дислипиде-миями, регулярно принимающие статины. Дру-гие критерии невключения были стандартны для контролируемых клинических испытаний.

В группу больных с застойной сердечной недостаточностью на фоне хронической КБС вошли мужчины и женщины (табл. 1) в постме-нопаузальном периоде, не получающие гормо-нальную заместительную терапию, с явной КБС и с клиническими признаками недостаточнос-ти кровообращения (функциональный класс по NYHA II-IV) и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 35%). В группу не вклю-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатель	Серия									
	контроль	праваста- тин, до 60 мг	аторваста- тин, 10 мг	аторваста- тин, 40 мг	праваста- тин, 40 мг	контроль	гемфибро- зил, 1200 мг	контроль	симваста- тин, 40 мг	
Число больных	20	20	30	29	31	21	21	31	32	
Мужчины, %	85	90	52	43	58	53	47	81	78	
Возраст, лет	56.2±7.8	49.4±9.0*	64.6±10.6	65.1±9.2	61.5±10.0	69.9±11.4	77.8±15.7	65.5±9.2	65.8±8.7	
Артериальная гипертензия, %	65	70	79	83	87	48	76	77	78	
Сахарный диабет, %	10	0	16	13	10	10	14	45	41	
Курение, %	60	55	17	20	16	33	19	68	56	
Инфаркт миокарда, %	20	5	35	33	33	25	30	87	94	
Общий ХС, ммоль/л	5.7±1.2	6.2±1.1	5.8±1.3	5.7±1.2	5.6±1.2	5.7±1.0	5.9±1.4	5.3±1.2	5.4±1.1	
ТГ, ммоль/л	2.1±1.3	2.1±1.2	1.5±1.3	1.4±0.9	1.3±1.0	1.4±0.6	1.4±0.8	1.4±0.9	1.4±0.6	
ХС ЛПВП, ммоль/л	0.9±0.2	1.0±0.3	1.2±0.3	1.1±0.3	1.1±0.3	1.0±0.3	1.0±0.3	0.9±0.3	0.9±0.2	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.8±0.9	4.2±0.9	3.9±1.0	4.0±1.1	3.8±1.1	4.1±0.9	4.3±1.3	3.8±1.0	3.9±1.0	
ФВ, %	55.7±9.7	58.1±11.6	45±11	50±10	49±9	50.7±9.9	50.4±11.0	29.4±4.7	28.5±5.7	

Примечание. \* $p < 0.05$  для различий между группами в пределах одной серии.

чали больных, недавно перенесших ОКС, принимающих статины, больных с явным системным воспалением.

В I серии опытов оценивали эффект применения правастатина при краткосрочном приеме при ОКС<sub>БП</sub> по влиянию на маркеры воспаления, показатели гемостаза, показатели вариабельности ритма сердца и соотносили их с гиполипидемическим действием препарата. Правастатин — это один из самых изученных в клинических исследованиях статинов. Кроме того, есть убедительные экспериментальные данные о наличии у него плеiotропных (“нелипидных”) эффектов, более выраженных, чем у других статинов. По этой же причине правастатин служил препаратом сравнения во II серии. Во II серии сравнивали эффекты применения правастатина и аторвастатина в разных дозах при краткосрочном приеме при ОКС<sub>БП</sub> по влиянию на маркеры воспаления и показатели гемостаза и соотносили их с гиполипидемическим действием указанных препаратов. В III серии изучали эффект раннего начала применения представителя агонистов PPAR- $\alpha$ —гемфиброзила на маркеры воспаления и показатели гемостаза при ОКС<sub>БП</sub>. В IV серии оценивали эффект симвастатина на маркеры воспаления и маркеры выраженности недостаточности кровообращения при применении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне КБС.

В I серии правастатин давали (по 20-60 мг/сут) внутрь в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП в течение 3 мес. Во II серии в течение 2 нед пациенты получали самый активный статин — аторвастатин, доза которого 10 мг эквивалентна по гиполипидемической активности 40 мг правастатина. Для оценки эффективности и безопасности агрессивного гиполипидемического вмешательства в сравнении с более умеренным снижением липидов использовали аторвастатин в дозе 40 мг. В качестве альтернативного гиполипидемического вмешательства в III серии был взят гемфиброзил (1200 мг/сут, 3 мес), поскольку это единственный фибрат с доказанной клинической эффективностью при вторичной профилактике КБС.

В IV серии симвастатин (40 мг/сут, 4 мес) выбрали для применения у больных с сердечной недостаточностью, поскольку именно этот препарат, помимо солидной доказательной базы, наиболее широко распространен и, что немаловажно, доступен в нашей стране.

С учетом небольшого количества пациентов статистическую оценку клинических конечных точек не проводили. В качестве суррогатных ко-

нечных точек изучали изменения маркеров воспаления, гемостаза в соотношении с изменением липидов крови. Липиды крови определяли стандартным способом, с расчетным методом получения результата ХС ЛПНП.

Для оценки влияния изучаемых препаратов на воспалительный компонент использовали высокочувствительные тесты С-реактивного белка (С-РБ) как наиболее хорошо изученного прогностического маркера. В качестве дополнительных показателей воспаления оценивали сывороточный амилоид А, ИЛ-6, растворимый лиганд CD40. Кроме того, у пациентов с сердечной недостаточностью оценивали уровень ФНО- $\alpha$  и N-терминала промозгового натрийуретического пептида для объективизации оценки тяжести пациентов. Определение указанных показателей проводили в соответствии с международными рекомендациями. Для исключения банальных воспалительных заболеваний во время первичного визита проводили скрининговый полуколичественный тест для исключения пациентов с существенно повышенным С-РБ (кроме I серии).

Из показателей гемостаза у части больных оценивали фибриноген (показатель протромботической активности и одновременно белок острой фазы) и фактор фон Виллебранда (ФВ), который отражает как состояние тромбоцитов, так и эндотелиальную функцию. При хронических состояниях эти показатели могут изменяться под действием статинов и фибратов.

У части пациентов оценивали спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов с помощью лазерного анализатора "Biola" двумя методами: по кривой светопропускания (по Борну) и методом оценки изменения среднего размера агрегатов.

Для исключения субъективных влияний показатели в замороженной крови одномоментно определял независимый исследователь, который не знал рандомизационные коды.

В ходе исследования применение достаточно высоких доз статинов контролировалось направленным опросом о наличии миалгий и повторными определениями уровней печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ) и креатинфосфокиназы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

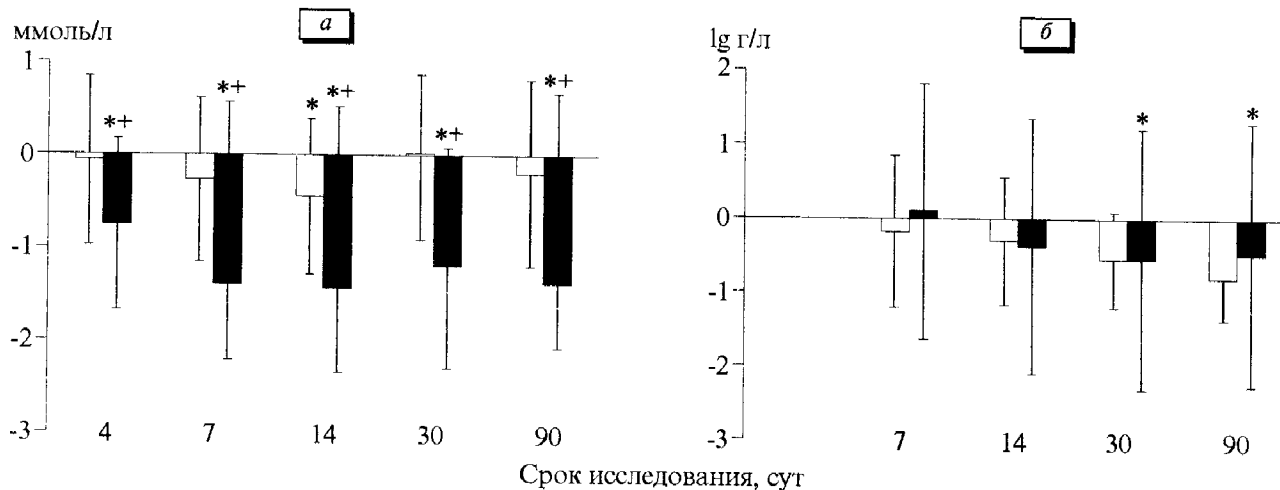
В I серии у больных, получавших правастатин, уровень ХС ЛПНП достоверно снижался уже на 4-7 сутки, максимально — на 14-е сутки, в среднем на 34% (рис. 1, а). Общий ХС статистически значимо снижался на всех этапах исследования,

наибольшее снижение (на -23%,  $p < 0.05$ ) наблюдалось также на 14-е сутки. С 4-х по 30-е сутки у 15 пациентов, получавших правастатин, достигнут "целевой" уровень ЛПНП, тогда как в контрольной группе, в которой отмечалась тенденция к снижению уровня ЛПНП, он достоверно снизился на 12% на 14-е сутки только у 5 пациентов. Изменение содержания триглицеридов (ТГ) и ЛПВП в опытной группе не было значимым, в контрольной на 4-е и 7-е сутки содержание ТГ достоверно повышалось, а, начиная с 14-х суток, — достоверно не отличалось от исходного уровня [1].

После приведения значений содержания С-РБ и сывороточного амилоида А к нормальному распределению путем логарифмирования содержание С-РБ достоверно снижалось по сравнению с исходным уровнем на 30-е и 90-е сутки только в группе правастатина. На рис. 1 представлены изменения уровня С-РБ только для пациентов, у которых были получены данные. При сравнении изменений содержания сывороточного амилоида А в обеих группах по отношению к исходному уровню методами параметрической статистики достоверных различий не получено.

Существенных изменений спонтанной 2.5 мкмоль АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по отношению к исходным показателям не произошло в обеих группах, не было и достоверных различий между группами. Лишь при анализе агрегации тромбоцитов, индуцированной 5 мкмоль АДФ, в контрольной группе общая тенденция к нарастанию агрегации тромбоцитов становилась достоверной по некоторым показателям на 14-е и 30-е сутки [2]. За 3 мес наблюдения ни у одного пациента не зарегистрировано миалгии, уровень креатинфосфокиназы не превышал норму более чем в 3 раза. Двое больных из опытной группы были исключены из исследования: один — в связи с повышением активности трансаминаз, другой — в связи с кожной сыпью. Один больной, получавший правастатин, умер на 13-е сутки от острого инфаркта миокарда.

Выраженное и быстрое гиполипидемическое действие правастатина не сопровождалось ухудшением клинического течения заболевания. По данным велоэргометрических проб, отмечена тенденция к превышению толерантности к нагрузке в группе, получавших правастатин по сравнению с контрольной группой. Показатели вариабельности сердечного ритма также были выше в опытной группе, однако различия с контрольной группой не были статистически значимы. Только на 7-е сутки лечения мощность в



**Рис. 1.** Изменение уровня ХС ЛПНП (а) и С-РБ (б) в I серии.

Светлые столбики — контроль ( $n=13$ ); темные — правастатин ( $n=10$ ).

\* $p<0.05$  по сравнению с исходным уровнем; \*\* $p<0.05$  по сравнению с контролем.

диапазоне очень низких частот оказалась достоверно выше в опытной группе [3].

Таким образом, применение правастатина в средних и высоких дозах в острейшую фазу нестабильной стенокардии у больных с “нормальным” и умеренно повышенным уровнем ХС ЛПНП приводило к быстрому снижению уровня общего ХС и ХС ЛПНП, достигая максимума на 14-е сутки. В пределах месяца от индексного приступа в 15 из 20 случаев в опытной группе удалось снизить ХС ЛПНП до целевого уровня 100 мг/дл. Это выраженное гиполипидемическое действие не сопровождалось значимыми изменениями спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Во II серии достоверное снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП отмечено на 7-е сутки приема статинов во всех группах, к 14-м суткам снижение этих показателей было еще более выраженным. Как и следовало ожидать, снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП у принимавших аторвастатин в дозе 40 мг/сут оказалось достоверно большим, чем у принимавших 10 мг/сут того же препарата или 40 мг/сут правастатина ( $p<0.05$  как для 7-х, так и для 14-х суток). Относительное снижение уровня общего ХС к 7-м суткам от исходной величины составило 15, 20 и 12%, а ХС ЛПНП — 22, 26 и 20% в группах аторвастатина 10 и 40 мг/сут и правастатина соответственно. К 14-м суткам по сравнению с исходным уровнем общий ХС снизился на 23, 31 и 17%, а ХС ЛПНП — на 33, 41 и 23% при применении аторвастатина в дозе 10 и 40 мг/сут и правастатина соответственно. ХС ЛПНП также достоверно снизился во всех трех группах к 7-м

суткам и оставался сниженным к 14-м суткам ( $p<0.01$ ), причем достоверной разницы между группами не отмечено ни на одном из сроков. Уровень ТГ достоверно нарастал к 7-м суткам по сравнению с исходным уровнем во всех трех группах. К 14-м суткам наметилась тенденция к снижению ТГ. Разница с исходным уровнем стала недостоверной у принимавших аторвастатин в обеих дозах, но осталась статистически значимой у принимавших правастатин.

Перед определением маркеров воспаления из анализа были исключены больные, отказавшиеся от приема препарата, самостоятельно принимавшие противовоспалительные препараты (индометацин и т.п.) на протяжении всего периода исследования, с острыми воспалительными заболеваниями (респираторная инфекция, флебит) — всего 7 человек из группы, получавшей 10 мг аторвастатина, 6 — из группы, получавшей 40 мг аторвастатина, 6 — из группы, получавшей правастатин.

Исходные средние величины С-РБ достоверно не различались у больных всех 3 групп и составили 5.90, 8.04 и 4.83 мг/л для групп аторвастатина в дозе 10 и 40 мг/сут и правастатина соответственно. При анализе динамики уровня С-РБ статистически значимых изменений показателя не выявлено, хотя в группе правастатина прослеживалась тенденция к повышению, а в обеих группах аторвастатина — к снижению показателя к 14-м суткам. При объединении двух групп аторвастатина снижение С-РБ от исходного уровня к 14-м суткам стало достоверным — на 18%. Статистически значимых различий по уровню С-РБ между объединенной груп-

