

Применение статинов при остром коронарном синдроме

О.М. Драпкина

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Statins in acute coronary syndrome

О.М. Drapkina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Представлен обзор современной литературы, непосредственно касающейся снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), при раннем назначении терапии статинами. Важное место в нем отведено обсуждению результатов последних мета-анализов и официальных рекомендаций. Наибольшую доказательную базу при ОКС имеет аторвастатин.

Ключевые слова: статины, острый коронарный синдром, аторвастатин

The article reviews the current evidence on reducing the risk of cardiovascular events and death in acute coronary syndrome patients (ACS) by early administration of statins. The results of the latest meta-analyses and official clinical recommendations are discussed. The statin with the strongest evidence on its benefits in ACS is atorvastatin.

Key words: Statins, acute coronary syndrome, atorvastatin.

Повышенный уровень циркулирующего холестерина (ХС) играет существенную роль в патогенезе ранних стадий множества патологических состояний, включая атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Наличие взаимосвязи между повышенным уровнем ХС плазмы крови и ССЗ предполагали более 50 лет назад. В дальнейшем результаты таких исследований, как Фремингемское (Framingham Study), MRFIT (the Multiple Risk Factor Intervention Trial), The Seven Countries Study подтвердили гипотезу, что снижение уровня ХС плазмы крови, главным образом липопротеинов низкой плотности (ЛНП), может уменьшить частоту развития ССЗ. В результате было разработано множество терапевтических подходов, направленных на снижение уровня ХС.

В последнее десятилетие было четко доказано уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ССЗ атеросклеротической этиологии при лечении статинами [1,10]. Тем не менее, вопрос о том, могут ли статины, назначенные больным с острым коронарным синдромом (ОКС) в короткий срок после поступления в клинику, влиять на прогноз, остается открытым. ОКС — группа клинических состояний, отражаю-

щая период обострения течения ишемической болезни сердца (ИБС), позволяющая подозревать развитие инфаркта миокарда (ИМ) (с зубцом Q и без) или нестабильной стенокардии (НС). В данной статье будет использован термин ОКС в узком смысле как понятие, объединяющее НС и ИМ без зубца Q.

Ряд авторов отмечает, что уменьшение распространенности ССЗ и смертности от них при применении статинов оказывается большим, чем можно было ожидать от изолированного снижения уровня ХС ЛНП [2]. В дополнение к положительному влиянию на показатели липидного спектра статины обладают плеiotропными эффектами, такими как увеличение биодоступности оксида азота, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное, антиромботическое, мягкое антигипертензивное, антиаритмическое, антиокислительное и иммуномодулирующее действия, способность к улучшению эластичности артерий и эндотелиальной функции [2].

Указанные свойства могут быть особенно полезны при лечении пациентов с ОКС.

© Драпкина О.М., 2009
e-mail: drapkina@dk.ru
Тел.: 8-910-454-11-32

[Драпкина О.М. - заведующая отделением кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х.Василенко]

Немаловажно, что плеiotропное действие статинов при ОКС развивается в течение первых дней после назначения [3], что создает предпосылки для успешного их применения [9,12]. Важно отметить, что лица с осложненным коронарным атеросклерозом представляют группу наиболее высокого сердечно-сосудистого риска, у которых статины должны быть наиболее эффективными.

Оптимальная тактика лечения пациентов с ОКС всегда была одной из самых актуальных медицинских проблем. В связи с этим, предположение об эффективности статинов в лечении ОКС тщательно проверяли с использованием мощных инструментов доказательной медицины: двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований и мета-анализов.

Первым крупномасштабным исследованием возможностей интенсивной терапии статинами у пациентов со «свежим» ОКС, было MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [4]. В рамках данной работы пациенты с НС или ИМ без зубца Q (неQ-ИМ) (n=3086) в течение 24-96 ч после поступления в клинику случайно распределялись в группы применения аторвастатина в дозе 80 мг/сут. (без титрования) либо плацебо. По прошествии 16-недельного срока наблюдения первичной конечной точки достигли 228 (14,8%) пациентов в группе аторвастатина и 269 (17,4%) в группе плацебо. Первичными конечными точками в исследовании MIRACL были: смерть, нефатальный острый ИМ, остановка сердца с последующей реанимацией, а также рецидив ишемии миокарда с выраженной клиникой, доказанный при срочной повторной госпитализации. Таким образом, разница в абсолютном риске составила 2,6%. При оценке относительного риска (ОР) 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 получено достоверной разницы в частоте развития нефатального 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 ОР достижения конечных точек при использовании аторвастатина.

Средний уровень ХС ЛНП включенных пациентов составлял 124 мг/дл, что представляется весьма низким. На фоне терапии аторвастатином значение ХС ЛНП снизилось до 72 мг/дл, т.е. до уровня более низкого, чем достигнутый в исследованиях 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) и CARE (Cholesterol And Recurrent Events). Интересно, что снижение риска достижения конечных точек на фоне лече-

ния аторвастатином в исследовании MIRACL не зависело от исходного уровня ХС ЛНП или иных показателей липидограммы, что служит 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 было отмечено тяжелых побочных эффектов с частотой возникновения > 1%, а также ни одного случая развития миозита. Уровни «печеночных» трансаминаз повышались > 3-х норм у 38 (2,5%) пациентов в группе аторвастатина и у 9 (0,6%) пациентов в группе плацебо.

Дизайн исследования MIRACL включал оценку развития вторичных конечных точек. Несмотря на то, что различия в их частоте на фоне лечения аторвастатином отсутствовали процедуры реваскуляризации, ухудшение течения стенокардии, развитие или прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и инсульт (МИ), при применении аторвастатина было достигнуто достоверное снижение риска фатального МИ на 50%, а нефатального – на 59%. В заключение авторы указывали на необходимость проведения новых исследований статинов при ОКС с большим объемом выборки для достижения более высокой статистической достоверности. Такие исследования вскоре были проведены.

В исследовании PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) с участием 4162 пациентов с ОКС, из них 36% – с подъемом сегмента ST (ОКС ↑ ST) сравнивалась высокоинтенсивная терапия статинами (аторвастатин 80 мг/сут.) со «стандартным» режимом (правастатин 40 мг/сут.) [5]. Параллельно в исследовании оценивалась возможность фторхинолона гатифлоксацина, высокоактивного в отношении *Cl. pneumoniae*, улучшать прогноз пациентов с ОКС.

Спустя двухлетний период наблюдения, в группе интенсивной терапии аторвастатином комбинированной первичной конечной точки достигли 26,3% пациентов в группе правастатина и 22,4% – в группе аторвастатина, что обеспечило 16% снижения ОР (p=0,005; CI 5–26%). В исследовании PROVE IT-TIMI 22 первичными конечными точками служили смерть от любой причины, ИМ, документированное развитие НС, потребовавшее госпитализации, реваскуляризация миокарда, МИ. Кривые «конечная точка-время» для аторвастатина и правастатина начали расходиться достаточно рано, на 3-4 месяцах лечения. Анализ выявил превосходство аторвастатина у пациентов с НС и ОКС без подъема ST (ОКС ↓ ST) в сравнении с ОКС ↑ ST, у лиц < 65 лет и при исходном уровне ХС ЛНП ≥ 125 мг/дл. Отмеченная тенден-

ция к снижению общей смертности на фоне приема аторвастатина ($OR=0,72$) не достигла 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, несмотря на то, что частота повышения трансаминаз выше 3 норм, уровней креатинфосфокиназы (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 исследовании не наблюдалось.

При сравнении исследований PROVE IT-TIMI 22 и A to Z (Aggrastat to Zocor) необходимо 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 агрессивной гиполипидемической терапии в обоих исследованиях был одинаковым, средний уровень ХС в группах «стандартной» терапии в исследовании A to Z составил 77 мг/дл в сравнении с 95 мг/дл в группе, принимавшей 40 мг/сут. правастатина в исследовании PROVE IT-TIMI 22. Таким образом, между 4 и 24 месяцами средняя разница между достигнутым в этих группах содержанием ХС ЛНП составляла ~ 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 ОР в достижении первичных конечных точек (11% 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 (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), в котором утверждается прямая пропорциональная зависимость между степенью снижения ХС ЛНП и уменьшением сердечно-сосудистого риска.

Ряд различий в результатах исследований, по всей видимости, может быть связан с 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, одновременно было отмечено повышение уровня КФК > 10 норм у 9 пациентов (0,4%), включая 3 больных с рабдомиолизом (при приеме симвастатина в дозе 80 мг/сут.). Аторвастатин, вероятно, является препаратом, у которого наиболее полно представлены полезные плейотропные эффекты. Крупные исследования, проводимые с использованием

аторвастатина, демонстрируют его положительное влияние за пределами «простого» снижения уровня ХС.

Статины при ОКС: результаты мета-анализов

Достаточно большое количество крупных и хорошо спланированных, рандомизированных, клинических исследований (РКИ) по изучению статинов при ОКС, вкупе с недостаточно высокой статистической мощностью работ и высокой актуальностью диктовали необходимость выполнения по этой проблеме мета-анализов. Рассмотрим 2 мета-анализа, результаты которых были опубликованы в наиболее авторитетных журналах Arch Intern Med (2006) [7] и Heart (2007) [8].

Мета-анализ [7] объединил результаты 13 РКИ с участием 17 963 пациентов, которым статины назначали 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 ≥ 2 лет. Не было получено четких доказательств того, что степень снижения уровня ХС ЛНП оказывает влияние на эти результаты. На фоне общего уменьшения рисков сердечно-сосудистых катастроф отсутствовало снижение риска развития повторного ИМ и сердечно-сосудистой смерти.

Анализ кривых выживаемости показывает, что эти позитивные эффекты статинов проявляются между 4 и 12 мес. лечения и достигают статистической достоверности к 12 мес. Как и в опубликованном ранее мета-анализе [9], в данной работе не получено преимуществ статинов в течение первых 4 мес. после их назначения, и это можно объяснить длительностью времени, необходимого для развития стойкой стабилизации бляшек при приеме статинов.

В более поздний мета-анализ [8] вошли результаты 6 наиболее крупных и хорошо спланированных работ: A to Z, PROVE-IT TIMI 22, IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering), TNT (Treating to New Targets), VASCULAR BASIS (The Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study), REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering) (всего 110 271 пациенто-год), в которых сроки наблюдения составили 6 мес. Эти исследования включали пациентов со стабильной стенокардией и ОКС, которым была назначена интенсивная терапия статинами.

После статистической обработки 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 > 2 года. Следует отметить, что у пациентов со стабильной стенокардией интенсивное лечение статинами утрачивало положительный эффект в плане снижения общей смертности через 4,7 лет (OR 0,99; 95% CI 0,89–1,11). Общее снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф при назначении статинов составило 16%, а частота госпитализации для лечения СН – на 28%.

Известно, что при высоком соотношении эффективность/безопасность агрессивная терапия статинами сопряжена с ростом содержания «печеночных» трансаминаз > 3 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) [8].

Противовоспалительные свойства статинов реализуются через их способность к снижению уровня СРБ [11,13], 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 концентрацию СРБ с параллельным снижением числа сердечно-сосудистых катастроф в течение первых 4 недель.

Анализ подгрупп пациентов с наиболее высокими на момент рандомизации уровнями СРБ показал, что у этих больных преимущества от применения статинов наблюдаются уже в первые 7 дней после их 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 уменьшения 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 стационар с ОКС [18].

По всей видимости, улучшение прогноза у пациентов с ОКС при раннем назначении стати-

нов связано с достаточно быстро развивающимися плейотропными эффектами, которые впоследствии сочетаются с положительным влиянием на показатели липидного спектра.

Таким образом, в настоящее время 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. 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 ОКС максимальную доказательную базу. В настоящее время наиболее эффективным и одновременно безопасным препаратом является аторвастатин.

Надо отметить, что для гиполипидемической терапии в целом характерны средний и низкий уровни приверженности. В то же время расчеты показывают, что если бы пациенты принимали гиполипидемические препараты в строгом соответствии с указаниями врача, то это позволило бы предотвратить 10,12% случаев коронарной смерти [21,22]. Одним из важных факторов, ограничивающих назначение статинов, является их стоимость, поэтому важно изменить структуру потребляемых статинов в пользу качественных, имеющих на Российском рынке достойных дженериков, одним из которых является Липтонорм (ОАО «Фармстандарт-Лексредства» Россия). Фармакокинетические и клинические исследования показали соответствие Липтонорма оригинальному аторвастатину по фармакокинетическим параметрам и терапевтическому действию [23]. Липтонорм доказал свою эффективность при терапии ОКС. На фоне лечения прослеживалась тенденция к более благоприятному клиническому течению заболевания: уменьшению частоты госпитализаций по поводу обострения ИБС, урежению приступов стенокардии, что в целом соответствует литературным данным. Применение Липтонорма экономически выгоднее, что может улучшить приверженность пациентов лечению.

Литература

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): III39-43.
3. Link A, Ayadhi T. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 2945-55.
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: 1814-21.
8. Afilalo J, Majdan AA, 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: 914-21.
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: 2046-56.
10. Bassand J-P. Guidelines for diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation ACS. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
11. Anderson JL. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 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: 1446-52.
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: 945-51.
20. <http://clinicaltrials.gov:80/ct2/show/NCT00214630>
21. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Москва, 2003.
22. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.
23. Р.Г. Оганов, Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова «Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин)» *Кардиоваск тер профил* 2006, 6, 95-107.

Поступила 02/07-2009