

Острый коронарный синдром. Когда назначить статины?

Драпкина О. М., Ашихмин Я. И.

Клиника пропедевтики внутренних болезней 1МГМУ им. И.М. Сеченова

Абстракт

Целью данной статьи является обзор современной литературы, 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 мета-анализов и официальных рекомендаций.

Acute coronary syndrome. What is the place of statins?

O.M. Drapkina, Ya.I. Ashikhmin

The Internal diseases propedeutical clinic of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Abstract

The aim of this article is to make a review of current literature concerning the possibility of the reduction of cardiovascular risk in patients with acute coronary syndromes with early statin initiation. Recent meta-analysis and guidelines for the prevention of recurrent coronary events are discussed.

В последние 15 лет было доказано снижение общей 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 синдромом (ОКС) в короткий срок после поступления в клинику, влиять на прогноз, остается менее ясным.

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 (повышение ХС ЛВП, снижение триглицеридов), статины обладают плеiotропными эффектами, такими как увеличение биодоступности NO, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное, антиромботическое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действия, улучшение эластичности артерий и эндотелиальной функции [2]. Указанные свойства могут быть особенно полезны при лечении пациентов с ОКС. Плеiotропное действие статинов при ОКС развивается в течение первых дней после назначения [3], что создает предпосылки для успешности их применения.

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

Первым крупномасштабным исследованием, изучавшим возможности интенсивной терапии

статином у пациентов с ОКС, было MIRACL [4]. В рамках данной работы пациенты с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q ($n=3086$) в течение 24 – 96 ч после поступления в клинику случайно распределялись в группы применения аторвастатина в дозе 80 мг/сут либо плацебо. Первичными конечными точками в исследовании были: смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с последующей реанимацией, а также рецидив ишемии миокарда с выраженной клиникой, доказанный при срочной повторной госпитализации. По прошествии 16-недельного срока наблюдения первичной конечной точки 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 ($p=0,048$). 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.

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 исследованиях 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. Повышение трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы отмечено у 38 (2,5 %) пациентов в группе аторвастатина и у 9 (0,6 %) пациентов в группе плацебо. При лечении аторвастатином было достигнуто достоверное снижение риска фатального инсульта на 50 %, а нефатального – на 59 % по сравнению с группой плацебо.

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]. Первичными конечными точками служили смерть от любой причины, ИМ, документированное развитие нестабильной стенокардии, потребовавшее госпитализации, реваскуляризация миокарда, инсульт. 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 и до 95 мг/дл в группе правастатина. 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 означало снижение относительного риска на 16 % ($p=0,005$). Снижение частоты сердечно-сосудистых событий отмечено уже 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.

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 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. Достижшими первичной конечной точки считались пациенты, перенесшие нефатальный инфаркт миокарда, ин-

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

По завершении исследования оказалось, что более интенсивный 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, ($p=0,14$). На фоне интенсивной терапии относительный риск сердечно-сосудистой смерти снизился на 25 % ($p=0,05$). Такое положение вещей исследователи попытались объяснить отсроченностью эффекта статинов; меньшей, чем ожидали авторы, частотой развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции, а также частым прекращением приема назначенных препаратов (33 %).

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 интенсивной 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 % в исследовании A to Z) в сравнении с исследованием PROVE IT-TIMI 22 (16 %). Эти наблюдения согласуются с последним анализом, включенным в NCEP III, в котором постулируется прямая пропорциональная зависимость между степенью снижения ХС ЛНП и уменьшением сердечно-сосудистого риска.

Ответ на вопрос, может ли ряд различий в результатах исследований обуславливаться выбором разных статинов, остается загадкой. Например, в отличие от PROVE IT-TIMI 22 (аторвастатин, правастатин) в исследовании A to Z (симвастатин) не отмечалось снижения уровня С-реактивного белка (СРБ) к 30-му дню, в то время как было отмечено повышение уровня КФК более чем в 10 раз выше нормы у 9 пациентов (0,4 %), включая трех больных с рабдомиолизом (при использовании дозы 80 мг симвастатина).

Статины при ОКС: результаты мета-анализов

Мета-анализ Е. Hulten и соавт. [7] объединил данные 13 рандомизированных клинических ис-

следований, включавших 17963 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 событий на 19%, что прослеживается на протяжении двух и более лет. Не было получено четких доказательств того, что степень снижения ХС ЛНП оказывает влияние на эти результаты. На фоне общего снижения рисков сердечно-сосудистых событий не отмечалось снижения риска развития повторного ИМ и сердечно-сосудистой смерти.

Анализ кривых выживаемости показывает, что позитивные эффекты статинов проявляются между 4 и 12 месяцами лечения и достигают статистической достоверности к 12 месяцу. Как и в опубликованном ранее мета-анализе [8], в данной работе не выявлялось преимуществ статинов в течение первых 4 месяцев после их назначения. Это может объясняться длительностью времени, необходимого для развития стойкой стабилизации бляшек при приеме статинов.

В более поздний мета-анализ J. Afilalo и соавт. [9] вошли данные 6 наиболее крупных и хорошо спланированных работ (A to Z, PROVE-IT TIMI 22, IDEAL, TNT, VASCULAR BASIS, REVERSAL, всего 110 271 человеко-лет), 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. Было показано, что интенсивная терапия статинами, назначенная вскоре после перенесенного ОКС, снижает смертность от всех причин с 4,6% до 3,5% (относительный риск [ОР] 0,75; 95% доверительный интервал [ДИ] 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 года (ОР 0,99; 95% ДИ 0,89 – 1,11). Общее снижение риска развития сердечно-сосудистых событий при применении статинов составило 16%, а частота поступления в госпиталь для лечения сердечной недостаточности – на 28%. При высоком соотношении эффективности/безопасность, интенсивная терапия статинами сопряжена с ростом уровней трансаминаз (ОР 1,96; 95% ДИ 2,11 – 6,58), а также с тенденцией к более частому развитию миопатий и рабдомиолиза (ОР 1,96; 95% ДИ 0,50 – 7,63).

Гиполипидемическая терапия при ОКС: официальные рекомендации

В связи с высокой эффективностью и хорошей переносимостью статинов эти препараты были признаны международным медицинским сообществом в качестве средств, обязательных при лечении пациентов с ОКС.

В рекомендациях Европейского общества кар-

диологов (ESC, 2007г.) [10] и Американской Коллегии Кардиологов/Ассоциации Сердца (ACC/АНА, 2007г.) [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/АНА). В обоих документах отмечается целесообразность использования более интенсивных схем гиполипидемической терапии для достижения цели ХС ЛВП < 70 мг/дл.

В рекомендациях ACC/АНА, кроме того, отмечаются важность оценки липидного профиля в течение 24 часов поступления в госпиталь с диагнозом «ОКС», удачное сочетание со статинами растительных стеролов/станолов (2гр/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 доказанную тесную прямую взаимосвязь степени снижения ХС ЛНП и снижением риска сердечно-сосудистых катастроф [1], многие авторы придают первостепенное значение плеiotропным эффектам, не зависящим от снижения ХС ЛНП [2, 7, 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].

По данным A. Link и соавт. [3], 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 событий в течение первых 4-х недель.

Анализ подгрупп пациентов с наиболее высокими уровнями СРБ показал, что у этих больных преимущества от назначения статинов наблюдаются



ся уже в первые 7 дней после лечения [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 клинику с ОКС [18]. Следовательно, статины абсолютно показаны при остром коронарном синдроме. Наиболее изученным в данном аспекте представляется аторвастатин. Имеются качественные генерические препараты аторвастатина, к наиболее распространенным следует отнести

Аторис. В исследовании В.С. Задонченко и соавт. [21] изучалось влияние аториса на клиническое течение ОКС у 98 пациентов. Срок наблюдения составлял 30 ± 4 дня. Количество неблагоприятных исходов у больных с ОКС в основной группе оказалось существенно меньше. Так, статистически значимо реже регистрировался рецидив ИМ, ранней постинфарктной стенокардии. Снизилась потребность в нитратах у пациентов, принимающих Аторис в дозе 40 мг.

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

Таким образом, на сегодняшний день следует признать необходимость раннего применения статинов у большинства пациентов с ОКС.

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.
3. 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
4. Link A, Ayadbi T et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome *European Heart Journal* (2006) 27, 2945–2955
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
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. Afjalalo 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. Bassand J.-P. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation ACS *European Heart Journal* 28, 1598 – 1660, 2007
12. 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
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Mubalestein 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.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen 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>
 21. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. Влияние терапии аторвастатином на показатели микроциркуляции у больных ОКС // *Consilium Medicum*, 2007, 2: 135-139
-