

Статины при лечении хронической сердечной недостаточности

Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О., Ивашкин В.Т.

Первый Медицинский Государственный Университет имени И.М. Сеченова

Абстракт

Несмотря на достижение значительных успехов в изучении патогенеза, клиники и лечения хронической сердечной недостаточности, данная патология по-прежнему остается широко распространенным и прогностически неблагоприятным заболеванием. Научный мир пока не может прийти к единому мнению по поводу целесообразности назначения статинов при ХСН. Данные по их эффективности и безопасности противоречивы и требуют уточнения, поскольку больные с ХСН систематически исключались из большинства крупномасштабных исследований со статинами. Учитывая, что снижение уровня липопротеидов низкой плотности не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных ХСН, большое значение придается плеiotропным эффектам этого класса лекарств

Ключевые слова: статины, гиперхолестеринемия, хроническая сердечная недостаточность, плеiotропный эффект статинов

Statins in the treatment of chronic heart failure

Drapkina O.M., Korneeva O.N., Palatkina L.O., Ivashkin V.T.

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

Abstract

While there has been considerable progress in treatment of chronic heart failure, this pathology is still prognostically unfavorable disease. The Scientifics are not yet able to agree on whether to use statins in CHF. Data on the efficacy and safety are contradictory and require clarification, because patients with heart failure are systematically excluded from most large trials with statins. Given that the reduction of LDL is not the only mechanism for the positive effect of statins in patients with CHF, attaches great importance to pleiotropic effects of this class of drugs.

Keywords: statins, cholesterol, chronic heart failure, pleiotropic effect of statins

Несмотря на достижение значительных успехов в изучении патогенеза, клиники и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), данная патология по-прежнему остается широко распространенным и прогностически неблагоприятным заболеванием.

По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведенных в нашей стране, в рамках исследований ЭПОХА-ХСН (8 регионов РФ, 19500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), распространенность ХСН I-IV ФК в Российской Федерации составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II-IVФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность ХСН III-IV ФК достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек). Годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов 10,3). Среди пациентов с ХСН I-IV ФК средняя годовая смертность составляет 6%. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализации в стационары, имеющие кардиологическое отделение, почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурировала в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [1].

Статины не входят в число основных препаратов для лечения ХСН. Однако, учитывая, что снижение

уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных ХСН, большое значение придается плеiotропным эффектам этого класса лекарств. Плеiotропными (от греческих «pleio» – «множественный» и «tropos» – «действие») эффектами статинов принято называть положительные действия препаратов, не связанные с влиянием на липидный спектр.

В 1971 году японские ученые Акиро Эндо и Масао Курода начали интенсивный поиск микробных агентов, способных блокировать биосинтез холестерина. Было протестировано более 6000 образцов и, наконец, из плесневого грибка *Pythiummultimum* был получен антибиотик цитринин, способный снижать уровень холестерина *in vitro*.

В 1976 году Акиро Эндо выделил из штамма *Penicillium* молекулу вещества, ингибирующего ключевой фермент в синтезе холестерина (ХС) – ГМГ-КоА-редуктазу и назвал его компактином. Так появился первый представитель статинов – мевастатин. Были получены доказательства эффективного снижения им уровня холестерина у животных и людей с наследственной гиперхолестеринемией [2].

В 1978 году сотрудники компании Merck Sharp & Dohme выделили из грибка *Aspergillus terreus* суб-



страт, обладающий эффектом ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, названный ловастатином. В дальнейшем были созданы правастатин и симвастатин. В 90-х годах был синтезирован аторвастатин [3].

С конца 80-х годов ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы интенсивно испытывались в контролируемых клинических исследованиях. В настоящее время терапия статинами является неотъемлемым компонентом первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца атеросклеротического генеза, а для ряда больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) или после аортокоронарного шунтирования (АКШ), — обязательным стандартом.

Данные по их эффективности и безопасности при ХСН противоречивы и требуют уточнения, поскольку больные ХСН систематически исключались из большинства крупномасштабных исследований со статинами [4]. Фрамингемское исследование показало, что дислипидемия служит фактором риска развития ХСН [5], что подтверждается данными и других исследований. Однако при детальном анализе результатов Фрамингемского исследования была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем холестерина и общей смертностью у больных до 40 лет, незначимая — у пациентов в 50–70-летнем возрасте и отрицательная у больных 80 лет и старше [6].

В ряде исследований было отмечено, что у больных ХСН, в отличие от больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), высокий уровень холестерина ассоциируется с более благоприятным течением заболевания [7]. Традиционная взаимосвязь между высоким уровнем холестерина и повышением заболеваемости и смертности не обнаруживается у пожилых пациентов с тяжелыми острыми и хроническими заболеваниями. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем холестерина и внутрибольничной смертностью пациентов с инфекционными заболеваниями и острыми воспалительными процессами, сопровождающимися кахексией [8].

Механизм действия статинов основан на конкурентном ингибировании ГМК-КоА-редуктазы. Благодаря гомологичной структуре участка молекулы статинов, они взаимодействуют с местом связывания фермента на молекуле ацетил-коэнзима А. В результате блокируется процесс превращения 3-гидрокси3-метилглутарата в мевалоновую кислоту, которая является промежуточным продуктом при синтезе холестерина. Снижение внутриклеточного образования холестерина по принципу обратной связи приводит к компенсаторной активации рецепторов ЛНП и увеличению их элиминации из кровотока [9].

Гидрофобность молекул статинов определяет сложность их действия на клетку: они способны действовать на ядро и модулировать свойства мембраны. Регулирование ядерного ответа определяется действием оксистерола на рецепторы ре-

тиноидного ряда (RXR) и снижением провоспалительных медиаторов под действием рецепторов пролифератора пероксисом (PPAR- α).

Терапия статинами может привести к снижению способности циркулирующих в крови липопротеидов к связыванию и детоксикации бактериальных липополисахаридов, которые являются мощными стимуляторами образования провоспалительных цитокинов [10] иммунокомпетентными клетками, что может повышать уровень эндотоксинов, приводящих к системному воспалению и прогрессированию заболевания [11].

При терапии статинами блокируется синтез мевалоновой кислоты и, следовательно, снижается уровень коэнзима Q10, который обладает антиоксидантными свойствами, является важным звеном цепи переноса электронов и участвует в процессе образования АТФ. Следствием этого может быть ухудшение сердечной функции [12].

Другой неблагоприятный эффект заключается в сокращении продукции селенопротеинов, что может привести к скелетной и кардиальной миопатии [13].

Потенциальные положительные эффекты статинов при ХСН могут быть обусловлены их действием на функцию эндотелия, гипертрофию миокарда и фиброз; противовоспалительным, антиоксидантным и антиагрегантным влияниями [14]. Эндотелиальная дисфункция ассоциируется с повышенной смертностью больных ХСН и характеризуется дисбалансом вазоконстрикторной и дилаторной способности сосудов, обусловленной нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, в частности такими, как оксид азота (NO), простациклин, эндотелин-1 и ангиотензин II [15]. При этом у пациентов с ХСН дисфункция эндотелия коронарных и периферических артерий развивается независимо от уровня холестерина. Ключевым фактором развития дисфункции эндотелия при ХСН является снижение биодоступности NO. Улучшение эндотелийзависимой вазомоторной функции сосудов является хорошо изученным эффектом статинов [16].

Известно, что ХСН характеризуется повышением концентрации маркеров системного воспаления — фактора некроза опухоли и интерлейкинов — являющихся предикторами прогрессирования заболевания и смерти. Установленным является факт снижения рядом статинов продукции провоспалительных цитокинов [17].

Снижение высвобождения NO из эндотелиальных клеток и высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) при ХСН приводят к повышению ряда молекул адгезии — белков, расположенных на поверхности различных, в том числе эндотелиальных, клеток [18], что приводит к более легкой миграции лейкоцитов через эндотелий и инфильтрации сосудов нейтрофилами/макрофагами [19]. Рядом исследований было показано, что многие статины способны снижать содержание в плазме крови СРБ независимо от уровня холестерина [20].



Общеизвестна определяющая роль оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции. Свободные радикалы кислорода являются едва ли не главными в процессе деградации NO. Поскольку NO и радикал кислорода ($O_2^{\cdot}$) химически нейтрализуют друг друга, повышение локальной концентрации $O_2^{\cdot}$ ведет к снижению биологически активного NO, чему могут препятствовать статины [21].

Хорошо известно, что для сердечной недостаточности характерно состояние гиперкоагуляции. Теоретически свое антиагрегантное действие статины могут оказывать посредством по меньшей мере трех механизмов: 1) дозозависимое снижение ЛНП и повышение АДФ-обусловленного связывания тромбоцитами фибриногена; 2) улучшение текучести мембран тромбоцитов вследствие снижения содержания в них ЛНП; 3) дезагрегирующее действие NO [22].

Статины уменьшают экспрессию тканевого фактора (ТФ). Именно ТФ является одним из основных инициаторов внутрисосудистого тромбообразования. Попадая в кровоток, ТФ связывается с VII фактором свертывания крови, образуя активный комплекс ТФ–VII, который инициирует внешний путь свертывания крови. Этот комплекс также запускает внутренний механизм путем активации IX фактора и совместно с V и X факторами участвует в образовании тромбина в финале каскада свертывания крови. Статины подавляют агрегацию тромбоцитов, путем уменьшения образования тромбоксана A_2 , что снижает чувствительность тромбоцитов к действию веществ, обуславливающих агрегацию [23].

Важную роль в развитии ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и прогрессировании ХСН играют матричные металлопротеиназы (ММП). В экспериментальных исследованиях статины ингибировали образование ММП, что приводило к замедлению фиброза миокарда и прогрессирования ХСН [24].

Как ряд других лекарств, статины обладают разной селективностью к тканям. Если липофильные статины (аторвастатин, флувастатин, симвастатин, ловастатин) легко проникают в любую клетку и орган благодаря тому, что естественные барьеры-мембраны состоят преимущественно из фосфолипидов, то для гидрофильного правастатина необходим специфический механизм – «переносчик», который есть, например, в гепатоцитах, но отсутствует во внепеченочных клетках. Собственно, этим, по-видимому, объясняется приблизительно одинаковый по степени выраженности эффект блокады мевалонат/холестеринового синтеза в клетках печени разными статинами, но менее выраженное действие правастатина на этот синтез во внепеченочных клетках [22]. Таким образом, обнаруженные у статинов различия в плейотропных эффектах могут быть объяснены различной липофильностью исследуемых препаратов.

Доказательная медицина в оценке эффективности статинов при ХСН

Экспериментальные исследования. В ряде исследований на животных были показаны положительные эффекты статинов при ХСН [8]. На фоне терапии церивастатином отмечено значительное улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ у крыс после экспериментального инфаркта миокарда [25].

В модели ХСН у собак терапия розувастатином в высоких дозах в течение трех месяцев сопровождалась обратным развитием ремоделирования ЛЖ [26].

Ретроспективные анализы. Подтверждения эффективности статинов в лечении больных с ишемической этиологией ХСН получены во многих ретроспективных анализах. Для неишемической ХСН (в частности, для больных, имеющих в качестве основного заболевания дилатационную кардиомиопатию) имеются лишь результаты нескольких ретроспективных исследований. Полученные результаты демонстрируют, что статины могут как снижать риск развития ХСН, так и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией [1].

В исследовании ELITE II ретроспективный анализ выявил снижение смертности у больных с выраженной ХСН при дополнительном назначении статинов [27].

По данным исследования 4S назначение симвастатина пациентам с ХСН и инфарктом миокарда в анамнезе привело к значительному замедлению прогрессирования заболевания [28].

При дополнительном анализе исследования PRAISE, прием статинов ассоциировался со снижением смертности у пациентов с тяжелой ХСН (III–IV ФК, ФВ < 30%) ишемической и неишемической этиологии [29].

Анализ исследования OPTIMAAL также продемонстрировал снижение смертности на фоне терапии статинами у пациентов с ХСН, развившейся после острого инфаркта миокарда [30].

В ретроспективном анализе исследования Val-HeFT, включавшем более 5000 пациентов с ХСН, было показано, что применение статинов ассоциируется со снижением общей смертности на 19%, при этом в наибольшей степени эффект статинов проявлялся у больных с ишемической этиологией ХСН [31].

По данным исследования SCD-HeFT, проводившегося у 2521 пациента с ХСН и ФВ < 35% [32], доля больных, принимавших статины, составила 47%. Длительный период наблюдения (медиана 45,5 месяцев) позволил продемонстрировать значительное снижение смертности у больных, принимавших статины (более 30%), независимо от этиологии ХСН [8].

Проспективные клинические исследования. Завершение двух крупных многоцентровых про-



спективных исследований по применению статинов у больных ХСН ишемической (CORONA) и различной, в том числе и неишемической этиологии (GISSI-HF), не подтвердило возлагавшихся надежд.

Исследование CORONA включало 5011 пациентов с систолической ХСН ишемического генеза, рандомизированных в группы, получавшие розувастатин 10 мг/сут или плацебо [33]. Было выявлено значительное снижение уровня ЛНП и СРБ в группе розувастатина. Однако терапия розувастатином в течение 32,8 месяцев не привела к достоверному снижению первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или нефатальный инфаркт миокарда/приступ стенокардии или инсульт). Лечение розувастатином сопровождалось достоверным снижением числа госпитализаций по любым причинам, в том числе сердечно-сосудистым, а также вследствие декомпенсации ХСН [34].

В 2008 г. были представлены результаты исследования GISSI-HF. В это исследование были включены 4574 пациента в возрасте от 18 лет и выше с ХСН II-IV ФК по NYHA. Пациенты были рандомизированы в группы, которые получали розувастатин 10 мг/сут или плацебо [35]. В отличие от CORONA в исследование GISSI-HF были включены пациенты, как с ишемической, так и неишемической ХСН.

Конечными точками этого исследования являлись общая смертность или комбинация общей смертности с госпитализацией в связи с сердечно-сосудистой патологией. Отмечалось значительное снижение ЛНП и СРБ после 3 лет применения розувастатина. Однако розувастатин не улучшал клинические показатели, несмотря на снижение уровня ЛНП. Кроме того, не было обнаружено существенных различий в отношении первичных и вторичных конечных точек.

Возможным объяснением неудачи может быть то, что у больных ХСН IIБ – III стадии уровень холестерина может снижаться, что является одним из предикторов неблагоприятного прогноза. Кроме того, блокада синтеза коэнзима Q10 может способствовать снижению сократимости миокарда [1].

В то же время, в обоих исследованиях была подтверждена высокая безопасность лечения розувастатином даже у больных с декомпенсацией ХСН, нарушениях функции печени и почек [33], [35].

Заключение

Статины служат своеобразной визитной карточкой кардиологической терапии. Финалом самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (АГ и ИБС) является ХСН. Научный мир пока не может прийти к единому мнению по поводу целесообразности назначения статинов при ХСН. По итогам двух крупных проспективных клинических исследований можно сделать вывод, что применение статинов при ХСН любой этиологии не сопровождается улучшением прогноза.

В то же время статины могут служить средством профилактики ХСН ишемической этиологии. Применение розувастатина в дополнение к оптимальной терапии у больных с ишемической этиологией ХСН позволяет снижать число госпитализаций (в том числе из-за обострения ХСН) и уменьшать вероятность ОИМ и инсульта. К тому же, переносимость розувастатина даже у больных с декомпенсацией ХСН сопоставима с плацебо, что позволяет продолжать терапию статинами при присоединении симптомов ХСН у больных с ИБС.

Список литературы.

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, третий пересмотр. Сердечная Недостаточность. Том 11, № 1, 2010 г. С2Р62
2. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research*, 1992; 33:1569–1582.
3. Naurock J, Weiss SR, Davidson MN et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolaemia by atorvastatin, a new HMG-Co-A reductase inhibitor. *ArteriosclerThromb. Vasc. Biol.* 1995; 15:678–82.
4. van der Harst P, Voors AA, van Gilst WH, Bohm M, van Veldhuisen DJ. Statins in the treatment of chronic heart failure: A systematic review. *PloS Med*, 2006, 3(8): e333. 1403–13.
5. Kannel WB. Epidemiology of heart failure. *AmHeartJ* 1991; 121:951–7.
6. Kronmal RA. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993; 153:1065–73.
7. Rauchbaas M, Clark AL, Doeber W, Davos C, Bolger A, Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 43:1933–40.
8. Васюк ЮА, Школьник ЕЛ, Серова М.К., Шупенина Е.Ю., Школьник М.Н. Возможности статинов в патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности. *Русский медицинский журнал*, 2008Р №4РС.205Р210.
9. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi. Plasma lipoprotein and real function during simvastatin treatment. *Diabetologia* 1999, 38,447Р451.
10. Rauchbaas M, Koloczek V, Volk H, Kemp M, Niebauer J, Francis DP. et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure. *IntJCardiol* 2000; 76:125–33.
11. Rauchbaas M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356:930–3.

12. Sander S, Coleman CI, Pattel AA, et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patient with chronic heart failure. *JCardFail* 2006; 12:101P107.
13. Moosmann B, Bebl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004; 363:892–4.
14. Дейвид Дж. Майрон, Сергио Фазии, Мак Рэ Ф. Линтон. Современные перспективы применения статинов. *Международный медицинский журнал*. №6 – 2000г; С.28P34.
15. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. *Circulation*. — 1998. — V. 97. — P. 1129–1135.
16. Kureishy Y, Luo Z, Shiojima I, et al. *Nat. Med.* — 2000. — V. 6. — P. 1004–1100.
17. Ikeda U, Nakagami H, Maeda Y, et al. Coronary artery disease and endothelial nitric oxide synthase and angiotensin converting enzyme gene polymorphisms. *Jthromb Thrombolysis*. 1999; 8:191–5.
18. Ikeda U, Hasper D, Hammel M, Kleber F.X.P. et al. *Eur. Heart J.* — 1998. — V. 19. — 761–765.
19. Springer T.A.P. *Cell.* — 1994; 301–314.
20. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al. *New Engl. J. Med.* — 2001 — V. 3401. — P. 1959–1965.
21. Wagner A.H., Kubler T., Reckschloss U. et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — V. 20. — P. 61–69.
22. Амрощенко Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. *Медицинские новости*. 2004. №3; С. 34P38.
23. Kimura M., Kurose I., Russell J. et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — V. 17. — P. 1521–1526.
24. Furman C., Copin C., Kandoussi M., et al. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability. *Atherosclerosis* 2004; 174:93–8.
25. Bauersachs J., Galuppo P., Fraccarollo D., Christ M., Ertl G. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:982–5.
26. Zaca V. et al. Chronic Monotherapy With Rosuvastatin Prevents Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Dogs With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:551–7.
27. Segal R., Pitt B., Poole-Wilson P., et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(Suppl 2): 96.
28. Kjekshus J., Pedersen T.R., Olsson A.G., et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997; 3:249–54.
29. Mozaffarian D., Nye R., Levy W.C. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93:1124–9.
30. Hognestad A., Dickstein K., Myhre E., et al. Effect of combined statin and beta-blocker treatment on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93:603–6.
31. Krum H. et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: A post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *Int J Cardiol* 2007; 119:48–53.
32. Dickinson M.G. Statin use was associated with reduced mortality in both ischemic and nonischemic cardiomyopathy and in patients with implantable defibrillators: Mortality data and mechanistic insights from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Am Heart J* 2007; 153:573–8.
33. Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M., et al. A statin in the treatment of heart failure, Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:1059–69.
34. Moubannad M., Sadek, Taleen Haddad and Haissam Haddad. The role of statins in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 167P171.
35. GISSIHF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSIHF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–1239.