

## **Статины при остром коронарном синдроме. Опыт применения Липромак-ЛФ.**

Михно М.М.<sup>1</sup>, Колобова Е.В.<sup>2</sup>, Пристром А.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - Кафедра кардиологии и ревматологии БелМАПО

<sup>2</sup> - Кардиологическое отделение №1 для лечения больных инфарктом миокарда УЗ «1-я ГКБ» г. Минска

В настоящее время вопросы лечения острого коронарного синдрома (ОКС) широко обсуждаются как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Созданные на основе метаанализов крупных рандомизированных исследований алгоритмы лечения этого угрожающего состояния наряду с адекватным обезболиванием подразумевают раннее восстановление кровотока по пораженным коронарным артериям (ангиопластика со стентированием или тромболизис), быстрое начало антитромботической терапии (антикоагулянты, АСК, тииенопиридины), а также гемодинамическая разгрузка пораженного миокарда (β-адреноблокаторы, препараты нитроглицерина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

В течение длительного времени считалось, что развитие инфаркта миокарда (ИМ) в первую очередь обусловлено прогрессивным ростом атеросклеротической бляшки, которая суживает артериальный просвет и при достижении 50% стеноза приводит к появлению клинических проявлений. Предполагалось, что при снижении уровней липидов крови удастся добиться стабилизации и даже регрессии коронарного атеросклероза. С этой целью и проводилась гиполипидемическая терапия.

Первые исследования, основанные на этом предположении, были выполнены в начале 90х годов: MARS [5], PLAC1 [19], CCAIT [10], MAAS [18]. Основной задачей этих исследований было оценить влияние ингибиторов гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статинов) на прогрессирование коронарного атеросклероза. При помощи ангиографического метода было выявлено, что терапия статинами по сравнению с группой контроля в среднем сопровождалась незначительным, но достоверным замедлением прогрессирования стенозов коронарных

артерий. Но небольшое отличие в изменениях диаметра просвета артерии не объясняло значимого снижения сердечно-сосудистых событий.

Тщательное исследование механизмов развития ОКС показало, что до 90% развившихся ИМ связано с разрывами бляшек, суживающих просвет коронарной артерии менее чем на 70% [12]. Так называемые «ранимые» бляшки с большим ассиметрично расположенным ядром, содержащим большое количество макрофагов и липидов, с тонкой, бедной коллагеном, покрышкой, занимают незначительную часть диаметра сосуда и не нарушают гемодинамики. При нарушении целостности атеросклеротической капсулы (при резком изменении артериального давления, увеличении частоты сердечных сокращений и т.д.) происходит неизбежное формирование тромба с частичной или полной окклюзией сосуда и появлением клиники ОКС. В свете этих данных благоприятный клинический эффект статинов, показанный впервые в ангиографических исследованиях, рассматривается, как результат стабилизации «ранимых» бляшек, предотвращения их повреждения и формирования тромбоза за счет гиполипидемических и, так называемых, плеiotропных (не связанных со снижением холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)) эффектов.

Под плеiotропными эффектами подразумевается способность статинов устранять эндотелиальную дисфункцию, оказывать противовоспалительное, антиоксидантное, противоаритмическое, антитромботическое, вазодилатирующее действие, т.е. воздействовать на основные звенья патогенеза большинства сердечно-сосудистых событий. При этом плеiotропные эффекты проявляются достаточно быстро, гораздо раньше, чем изменяются показатели липидного обмена [6, 11, 13, 7].

В течение последних десятилетий было инициировано несколько крупных рандомизированных исследований, основной задачей которых было оценить возможность использования статинов при ОКС и их влияние на конечные точки.

Первым завершившимся среди них стало исследование MIRACL (Miocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering),

проведенное в медицинских центрах Европы, Северной Америки, Южной Африки и Австралии. Основная гипотеза этого исследования заключалась в том, что начатое вскоре после развития нестабильной стенокардии или острого ИМ без зубца Q лечение аторвастатином может снижать частоту ранних рецидивирующих ишемических событий и смертность [14].

В исследование были включены 3086 пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q в первые 24-96 часов после возникновения ОКС. Следует отметить тот факт, что ограничений по минимальным значениям ХС на момент рандомизации пациентов в данном исследовании не было. Всех участников рандомизировали в группу плацебо или аторвастатина (80 мг/сут). Наблюдение за пациентами проводилось в течение 16 недель. Частота развития первичной комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, документированная повторная симптоматическая ишемия с необходимостью повторной госпитализации) в группе плацебо отмечена на уровне 17,4%, в группе лечения – 14,8%, снижение риска – на 16% ( $p < 0,5$ ). Интересно отметить, что только прогрессирование стенокардии достоверно зависело от лечения аторвастатином: частота летальных исходов, не-Q-инфарктов, успешных сердечно-легочных реанимаций от применения статина не зависели. Главный вывод этого исследования заключается в том, что раннее применение статинов (от 0 до 96 часов) у больных с ОКС не ухудшает течение острого периода, снижает вероятность прогрессирования ИБС, в первую очередь, вероятность прогрессирования стенокардии, требующей госпитализации. Другими словами, исследование MIRACLE показало безопасность раннего назначения статина, однако эффективность его оказалась недостаточно убедительной.

В то же время важно подчеркнуть, что вызываемое аторвастатином снижение частоты первичных ишемических исходов не зависело от величины его гиполипидемического эффекта, в частности, влияния на уровень холестерина ЛПНП. Интересно отметить, что при этом наблюдалась

тенденция к более выраженному терапевтическому эффекту у больных с относительно низкой базальной концентрацией холестерина ЛПНП [14].

Результаты исследования PROVE-IT, представленные в 2004 году, показали, что лечение аторвастатином, которое обеспечивало более выраженное снижение уровня ЛПНП, приводит к достоверному уменьшению частоты комбинированной конечной точки (смерть от любых причин, приступы стенокардии, нестабильная стенокардия, инсульт и коронарная реваскуляризация) на 16% по сравнению с правастатином. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: одни получали правастатин в стандартной (40 мг/сут.) дозе, другие аторвастатин в высокой (80 мг/сут.) дозе. Целевой уровень холестерина ЛПНП в группе правастатина соответствовал таковому в международных рекомендациях (менее 2,5 ммоль/л). У больных, принимавших аторвастатин, стремились к более низким величинам этого показателя (1,7 ммоль/л) [1]. В течение 2 лет оценивали частоту комбинированной конечной точки. Целевые значения холестерина ЛПНП были достигнуты в обеих группах, но, как и ожидалось, в группе леченых аторвастатином чаще встречались побочные эффекты: в 3 раза чаще, чем в группе леченых правастатином в умеренных дозах, имело место 3-кратное по сравнению с нормой повышение печеночных трансаминаз; 3,3 % пациентов были вынуждены прекратить прием высоких доз аторвастатина из-за миалгии или же повышения уровня креатинфосфокиназы [1].

В исследовании "A to Z" [9] у больных с ОКС сравнивали раннее назначение (в первые 5 суток) интенсивного лечения симвастатином (40 мг в течение 1-го месяца с последующим лечением по 80 мг/сут, n=2265) с отсроченным лечением симвастатином в меньших дозах (плацебо в первые 4 месяца, затем симвастатин по 20 мг/сут, n=2232). Пациенты наблюдались от 6 месяцев до 2 лет. Первичным критерием оценки эффективности лечения был суммарный показатель "смерть от сердечно-сосудистых событий, нефатальный ИМ, повторная госпитализация по поводу ОКС, инсульт". Относительный риск сосудистых осложнений при интенсивном лечении симвастатином снизился только на 11% ( $p=0,14$ ) по сравнению со

стандартной терапией. На протяжении первых 4 месяцев не отмечено достоверных различий между двумя группами по оцениваемому суммарному показателю. Однако с 5-го месяца и до конца наблюдения отмечалось достоверное ( $p=0,02$ ) снижение на 25% первичного критерия эффективности лечения в группе агрессивной терапии симвастатином (первичная конечная композитная точка – сумма сердечно-сосудистых смертей, нефатальных ИМ, повторных госпитализаций с ОКС и инсультов). В то же время в группе агрессивного лечения достоверно ( $p=0,02$ ) выше была частота развития миопатии (мышечные симптомы с 10-кратным повышением уровня креатинфосфокиназы) [9].

Другие исследования, такие как PTT, L-CAD и т.д. подтвердили преимущество раннего назначения статинов по сравнению с отсроченным как минимум на отдельные конечные точки [4, 21]. При этом ни в одном из исследований не было установлено негативного влияния раннего применения этих лекарственных средств на прогноз ОКС.

Более того, по данным Josan K и соавт. [17], проанализировавших несколько рандомизированных исследований, оказалось, что риск смерти на 16% ниже у пациентов, принимавших статины до и после развившегося ИМ, на 28% ниже у пациентов, начавших лечение статинами после развития ОКС, по сравнению с больными, никогда не лечившимися статинами. Авторы также отметили, что у больных с ОКС, прекративших прием статинов после развития ИМ, риск смерти на 88% выше, чем у больных, не лечившихся статинами. Исследователи делают вывод о том, что лечение статинами снижает риск смерти у больных с ОКС и что в случае необходимости отмены статинов должно проводиться внимательное динамическое наблюдение. Высказывается также предположение, что риск отмены статинов повышен у пожилых лиц и у больных с ОКС, которые имеют высокую активность маркеров воспаления [15].

Большинство авторов объясняет умеренную пользу назначения статинов в первые дни госпитализации больных с ОКС не столько гиполипидемическим результатом этих лекарственных средств, так как

известно, что на протяжении нескольких недель после инфаркта миокарда концентрация липидов в крови ниже их обычного уровня, сколько плейотропными эффектами и в первую очередь способностью нормализовать нарушенную функцию эндотелия и противовоспалительным действием [15].

Известно, что высокое содержание в крови маркеров системного воспаления, в частности С-реактивного белка (СРБ), включенного в систему TIMI для определения прогноза ИМ, расценивается как важный предиктор неблагоприятного исхода у больных с острой коронарной патологией [1]. В исследованиях VASCULAR BASIS и PROVE-IT TIMI [16] аторвастатин быстро снижал уровень СРБ с параллельным снижением частоты сердечно-сосудистых катастроф в течение первых четырех недель. При анализе подгрупп пациентов с наиболее высокими на момент рандомизации уровнями СРБ было выявлено, что у этих пациентов преимущества от назначения статинов наблюдаются уже в первые 7 дней после их назначения [8].

Метаанализ E.Hulten и соавт. [20] объединил данные 13 рандомизированных исследований, включивших 17963 пациента с назначением статинов в течение 2 недель после госпитализации по поводу ОКС. Было выявлено снижение рисков смерти и сердечно-сосудистых катастроф на 19% в группе раннего агрессивного лечения по сравнению с традиционным. Разница в группах определялась не ранее чем через 4 месяца лечения, достигала достоверности через 1 год, сохраняясь к 3-му году наблюдения.

Таким образом, следует подчеркнуть не только оправданность, но и необходимость раннего назначения статинов у пациентов с ОКС. Большая доказательная база послужила основанием для признания статинов международным медицинским сообществом в качестве средств, обязательных к применению при лечении пациентов с ОКС, и внесения в официальные рекомендации.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американской Коллегии Кардиологов / Ассоциации Сердца указана необходимость

обязательного назначения статинов всем пациентам с ОКС вне зависимости от уровня ХС до достижения целевых цифр холестерина ЛПНП  $< 2$  ммол/л. с последующей поддерживающей терапией [2].

Кроме того, назначение статинов в стационаре, когда больной психологически наиболее восприимчив к рекомендациям лечащих врачей, может увеличить количество пациентов, регулярно принимающих эти средства после выписки из стационара.

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности препарата Липромак-ЛФ (СООО «Лекфарм», Республика Беларусь), содержащего 20 мг аторвастатина. Всего в исследование было включено 36 пациентов, поступивших в отделение интервенционной кардиологии в связи с развившимся ОКС без подъема сегмента ST, которым в течение первых суток от начала заболевания было выполнено чрескожное коронарное вмешательство с ангиопластикой и стентированием. Из 36 пациентов 30 ранее находились на диспансерном наблюдении по поводу стенокардии напряжения. У 14 из включенных в исследование пациентов развился не-Q-ИМ, остальные были выписаны с диагнозом прогрессирующей стенокардии с исходом в стабильную I-II функционального класса.

Критериями исключения из исследования были наличие печеночной или почечной недостаточности, неконтролируемый сахарный диабет и отказ пациента от участия.

Среди включенных в исследование преобладали мужчины - 26 человек (72,2%). Средний возраст пациентов составил  $60,8 \pm 5,9$  лет. У 83% пациентов регистрировались повышенные цифры артериального давления, соответствующие артериальной гипертензии I-II степени. Признаки сердечной недостаточности II-III функционального класса, согласно классификации NYHA, определялись у 25 пациентов (69,4%).

При сборе анамнеза выявлено, что статины перед поступлением в стационар постоянно принимали 19 человек (52,8%), еще 8 (22%) лечились эпизодически. Оставшиеся 9 пациентов «о таких лекарствах не слышали». Все 9 пациентов были выписаны с диагнозом не-Q-ИМ. Следует отметить тот

факт, что все принимавшие гиполипидемическую терапию находились под динамическим наблюдением у врачей амбулаторного звена.

Липромак-ЛФ назначался с первых дней госпитализации в начальной дозе 20 мг 1 раз в сутки в вечернее время на фоне гипохолестериновой диеты. По основному заболеванию проводилась стандартная терапия.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 2 месяцев. В ходе исследования проводился мониторинг эффективности и безопасности лечения препаратом Липромак-ЛФ с учетом жалоб пациента и мышечных симптомов, анализов крови и мочи, обострения ишемической болезни сердца с развитием ОКС, нестабильной стенокардии или острого ИМ.

Всем пациентам при поступлении выполняли общеклинические анализы крови и мочи, а также биохимический анализ крови с определением показателей функции печени (АЛТ, АСТ), липидного спектра (ХС, холестерина ЛПВП, триглицеридов (ТГ) и показателя системного воспаления (СРБ). Значения холестерина ЛПНП вычислялись по общепринятым формулам. Ограничений по минимальным значениям ХС на момент включения в исследование не было.

Контроль биохимического анализа крови проводился всем пациентам через 30 и 60 дней от начала приема Липромака-ЛФ. Уровень СРБ определялся на 10й и 30й дни лечения.

Статистический анализ выполнялся при помощи критериев непараметрической статистики. Оценка достоверности различий между двумя связанными выборками выполнялась при помощи теста Уилкоксона. Данные представлены как медиана (верхняя граница первого квартиля выборки; верхняя граница третьего квартиля выборки), минимум-максимум.

Все пациенты назначение препарата Липромак-ЛФ перенесли удовлетворительно. Побочных эффектов, заставивших отказаться от приема лекарственного средства и выбыть из исследования, не отмечалось. Уровень АЛТ, АСТ в крови достоверно увеличился в процессе лечения, однако ни в одном из наблюдаемых нами случаев концентрация печеночных трансаминаз не превысила трехкратного значения по сравнению с нормой (таблица 1).



За время наблюдения пациентами не предъявлялись жалобы на миалгии и слабость в мышцах тела. Контрольное исследование КФК на тридцатый день и через 2 месяца терапии ни у одного пациента не выявило превышения верхнего предела нормы, что свидетельствует об отсутствии признаков миопатии.

Таблица 1. Уровни печеночных трансаминаз до лечения, на 30й и 60й дни от начала приема Липромака-ЛФ.

Показатель	До лечения	30й день от начала лечения	60й день от начала лечения	Уровень значимости, р
АЛТ, Ед/л	30,5 (17,0-39,0) 7,0-54,0	35,0 (24,0-41,0) 13,0-80,0	40,5 (32,0-43,0) 18,0-48,0	p(1-2) < 0,01 p(2-3) < 0,05
АСТ, Ед/л	28,0 (20,0-32,0) 14,0-48,0	33,0 (25,0-41,0) 18,0-50,0	33,5 (28,0-36,0) 21,0-47,0	p(1-2) < 0,01 p(2-3) = 0,9

Липромак-ЛФ продемонстрировал выраженный гиполипидемический эффект (таблица 2). К концу второго месяца приема препарата липидный спектр крови нормализовался в большинстве случаев и не достиг целевого уровня только у 1 (2,8%) пациента. Наиболее выраженный эффект аторвастатин продемонстрировал в отношении атерогенной фракции ХС ЛПНП, снизив ее уровень на 39%. Уровень ОХС снизился на 19%.

Достоверных изменений в значениях ТГ за 2 месяца терапии Липромаком-ЛФ не выявлено.

Согласно современным представлениям, уровень СРБ в плазме у лиц с коронарным атеросклерозом является более достоверным предиктором трехлетней выживаемости, чем липиды плазмы. Применение статинов сопровождается достоверным улучшением выживаемости, при этом улучшение зависит от содержания СРБ, а не от исходного уровня липидов [16].

Таблица 2. Состояние липидного спектра крови до лечения, на 30й и 60й дни от начала приема Липромака-ЛФ.

Показатель	До лечения	30 день от начала лечения	60 день от начала лечения	Уровень значимости, р
ОХС, ммоль/л	5,5 (4,9-5,9) 3,7-6,8	5,1 (4,6-5,4) 3,8-6,1	4,55 (4,0-4,9) 3,4-5,4	p(1-2), p(2-3) < 0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08 (0,97-1,35) 0,74-1,7	1,23 (1,18-1,38) 1,0-1,8	1,3 (1,24-1,4) 0,79-1,98	p(1-2) < 0,01 p(2-3) < 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,71 (3,31-4,2) 1,9-4,9	2,85 (2,24-3,2) 1,76-4,4	2,27 (1,93-2,76) 1,7-3,4	p(1-2), p(2-3) < 0,001
ТГ, ммоль/л	1,85 (1,38-2,42) 0,88-3,5	1,91 (1,48-2,6) 1,01 - 3,96	1,84 (1,2-4,4) 0,81-3,4	p(1-2) = 0,14 p(2-3) = 0,5

В нашем исследовании исходный уровень СРБ у пациентов составил 13,5 (10,0-16,0) 7,0-18,0 мг/л. Уже на десятый день терапии Липромаком-ЛФ отмечалось достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение значений СРБ до 8,0 (7,0-10,0) 5,0-13,0 мг/л, а к тридцатому дню все показатели находились в пределах нормы 7,0(6,0-8,0) 4,0-9,0 ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о противовоспалительном действии лекарственного средства.

В течение всего периода наблюдения появление клиники стенокардии напряжения отмечалось лишь у одного пациента (2,7%). Случаев развития ОКС и острого ИМ выявлено не было. Ни один из пациентов после выписки из стационара самостоятельно не отказался от приема гипохолестериновой терапии.

По результатам проведенного исследования можно сделать заключение, что терапия препаратом Липромак-ЛФ обеспечивает стабильные гиполипидемический и противовоспалительный эффекты с наиболее выраженным снижением атерогенной фракции ЛПНП и маркера системного воспаления (СРБ). Лечение Липромаком-ЛФ характеризуется высоким профилем безопасности без развития побочных эффектов со стороны скелетной мускулатуры и печени и высокой приверженностью пациентов к лечению.

#### Список использованной литературы:

1. Арутюнов, Г.П. Статины и острый коронарный синдром. Мы на пороге нового стандарта лечения / Г.П. Арутюнов // Сердце. — 2002. — № 1. — С. 44-46.
2. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / JL Anderson [et al.] // JACC 2007;50;1-157
3. Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / Christian W. Hamm [et al.] // European Society of Cardiology [Электронный ресурс]. – 2011. - Режим доступа: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/ACS-non-ST-segment-elevation.aspx>. - Дата доступа: 10.10.2011.
4. Beneficial effects of pravastatin (+/- colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease (L-CAD) Study) / HR Arntz [ et al.] // Am J Cardiol 2000; 86: 1293–8.
5. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study / DH Blankenhorn [ et al.] // Ann Intern Med 1993;119:969-76.
6. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins / J. Davignon // Circulation 2004; 109 (23) (Suppl. 1): III39–43.
7. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein / JB Muhlestein [et al.] // Am J Cardiol 2004; 94: 1107–12.
8. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and hit C-reactive protein / JB Muhlestein [et al.] // Am J Cardiol 2004; 94:1107-12
9. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial / JA Lemos [et al.] // JAMA 2004; 292: 1307–16.
10. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial / D.Waters [et al.] // Circulation 1994;344:633-8.

11. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review / EM Balk [et al.] // Ann Intern Med 2003; 139: 670–82.
12. Falk, E. Coronary Plaque Disruption / E. Falk, P.K. Shah, V. Fuster // Circulation 1995;92:657-671.
13. For the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein / PM Ridker [et al.] // N Engl J Med 2008; 359: 2195–207.
14. For the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndrome. The MIRACL study: a randomized controlled trial / GG Schwartz [et al.] // JAMA 2001;285:1711-8.
15. Herrler, T. More good reasons for adherence to statin therapy during acute coronary syndromes / T Herrler, M Bohm, C Heeschen // Eur Heart J 2008; 29: 2061–3.
16. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / CP Cannon, [et al.] // N Engl J Med 2004;350:1495–504
17. Josan, K. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials / K Josan, SR Majumdar, FA McAlister // Can Med Assoc J 2008; 178: 576–84
18. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-atheroma Study (MAAS). Lancet 1994;344:633-8.
19. Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary arteries (PLAC-1): reduction in atherosclerosis progression and clinical events / B. Pitt, [et al.] // J Am Coll Cardiol 1995;26:1133-9.
20. The Effect of Early Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome / E Hulten [et al.] // Arch Intern Med 2006; 166: 1814–21.
21. The effects of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction / M Kayikcioglu [et al.] // Int J Cardiol 2003; 90: 63–72.