

## **Раннее применение симвастатина у больных с острым коронарным синдромом: влияние на динамику маркеров воспаления и результаты клинического наблюдения**

А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай

*Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, статины, симвастатин, прогноз*

Благоприятное влияние ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим-А (ГМГ-КоА) редуктазы (статинов) на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин доказано во многих многоцентровых исследованиях [12, 27, 43–45]. После острого коронарного синдрома (ОКС) у больных в течение длительного периода времени сохраняется высокая вероятность повторных обострений ишемической болезни сердца (ИБС) – в 2–6 раз более высокая, чем у больных со стабильной стенокардией, что обуславливает высокий уровень смертности у этой категории больных [10]. Развитие тромбоза венечных артерий у больных с ИБС в большей степени определяется активностью воспалительных процессов и структурой (а не величиной) атеросклеротической бляшки [17, 30, 34, 46]. Поэтому основной задачей лечения больных с ОКС является стабилизация атеросклеротического повреждения, с последующей (при необходимости) его элиминацией (стентирование, экстракция и т.д.) [21]. Новые сведения о механизме действия статинов позволяют предположить целесообразность раннего назначения этой группы лекарственных средств при обострении ИБС. Статины, помимо основного липидоснижающего эффекта, обладают рядом дополнительных или так называемых плеiotропных свойств. Среди них выделяют антитромботические, противовоспалительные эффекты, а также благоприятное действие на функцию эндотелия [6, 16, 22, 31, 36, 42, 44, 45, 49]. Плеiotропные свойства включают также прямое влияние на почки, костную ткань и метаболизм глюкозы. В последнее время удалось расшифровать некоторые механизмы, лежащие в основе дополнительных эффектов статинов.

Противовоспалительные свойства этих препаратов обусловлены как липидными, так и нелипидными механизмами их действия (рис. 1).

Нормализация липидного спектра крови со снижением проникновения окисленных модифицированных ЛПНП в атеросклеротическую бляшку сама по себе уменьшает выраженность воспаления в стенке сосуда [1–3, 11]. Нелипидные противовоспалительные эффекты статинов могут быть связаны с блокадой ГМГ-КоА-редуктазы и не зависят от нее. Показано, что нестероидные производные мевалоната (изопреноиды – геранилгеранил пирофосфат и фарнезил пирофосфат) обуславливают активацию Rho протеина, который иницирует транскрипцию ядерного фактора (ЯФ)  $\kappa\text{B}$ . Последний обладает свойствами универсального мессенджера воспаления, участвует в индуцировании специфических провоспалительных генов, а также в инициации механизмов апоптоза клетки [4, 26]. Rho протеин также подавляет синтез оксида азота и необходим для адгезии моноцитов на поверхности клеток эндотелия [32, 37]. Таким образом, подавление активности Rho протеина при назначении статинов приводит к увеличению продукции оксида азота клетками эндотелия, подавлению выработки металлопротеиназ макрофагами, угнетению активности Т-лимфоцитов и других клеток воспаления, синтеза хемокинов мононуклеарами периферической крови, а также уменьшает адгезию моноцитов. Описанные эффекты статинов связаны с блокадой ГМГ-КоА-редуктазы и нивелируются в присутствии мевалоната [4, 9, 26]. Статины также подавляют связывание лимфоцитов и межклеточных молекул адгезии-1 и уменьшают стимулирующее влияние Т-лимфоци-

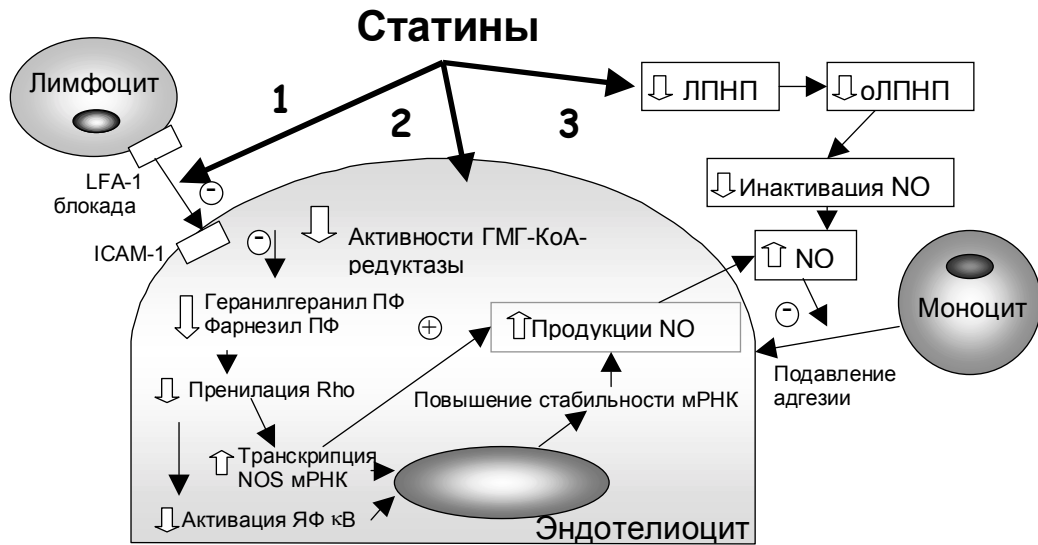


Рис. 1. Противовоспалительное действие статинов. 1 – статины блокируют адгезию лимфоцитов к межклеточным молекулам адгезии-1 (ICAM-1) и подавляют стимуляцию T-лимфоцитов путем прямого взаимодействия с LFA-1 рецепторами последних (независимый от блокады ГМГ-КоА-редуктазы механизм); 2 – блокада ГМГ-КоА-редуктазы приводит к снижению внутриклеточного содержания изопреноидов, что уменьшает прениляцию Rho протеина и, таким образом, активацию ЯФ кВ, а также приводит к повышению транскрипции NO-синтазы и увеличению стабильности NOS мРНК, повышая синтез оксида азота клетками эндотелия; 3 – снижение уровня и времени циркуляции липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови приводит к уменьшению образования окисленных ЛПНП (оЛПНП), которые инактивируют NO и подавляют активность NO-синтазы. Увеличение продукции NO (2-й и 3-й механизмы) подавляют адгезию моноцитов на клетках эндотелия [48].

тов на лейкоциты путем прямого взаимодействия с соответствующими рецепторами (LFA-1) последних [28, 55]. Эти эффекты статинов не были связаны с подавлением активности ГМГ-КоА-редуктазы. Статины оказывают также влияние на механизмы тромбообразования (рис. 2). Симвастатин, флувастатин и церивастатин уменьшают экспрессию тканевого фактора (ТФ) макрофагами [3, 14, 23]. Этот эффект статинов в основном обусловлен их липидоснижающими свойствами и наблюдается также при строгом соблюдении диеты. Считается, что именно ТФ является одним из основных инициаторов внутрисосудистого тромбообразования у больных с ОКС. Попадая в кровоток, ТФ связывается с VII фактором свертывания крови, образуя активный комплекс ТФ–VII, который иницирует 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. Назначение статинов сопровождается снижением концентрации и активности VII фактора (за счет снижения уровня холестерина и триглицеридов), а также активности V и XIII факторов свертывания крови [50].

Статины подавляют агрегацию тромбоцитов, путем уменьшения образования тромбосана  $A_2$ ,

а также снижения содержания холестерина в мембранах тромбоцитов, что снижает чувствительность последних к действию веществ, потенцирующих агрегацию [15, 38]. Статины уменьшают экспрессию PAR-1 (*protease-activated receptor-1*) на тромбоцитах, препятствуя связыванию  $\alpha$ -тромбина с последними. Результаты последних клинических исследований позволяют предположить также наличие синергического антитромбоцитарного взаимодействия между аспирином и статинами, а также тиенопиридинами и статинами [35].

Несмотря на показанную ранее корреляционную связь между уровнями фибриногена и холестерина (ХС) ЛПНП, снижение уровня фибриногена было продемонстрировано только при применении некоторых фибратов и четко не продемонстрировано при применении статинов [18].

Повреждение атеросклеротической бляшки или эрозия ее поверхности приводит к потере эндотелиального слоя, выстилающего ее внутреннюю поверхность, что может послужить причиной парадоксальной констрикции эпикардиальных венечных артерий. Таким образом, реэндотелизация имеет большое значение в нормализации функции венечных артерий и кровоснабжения миокарда, а также предотвращает повторное тромбообразование в месте повреждения. Реэн-

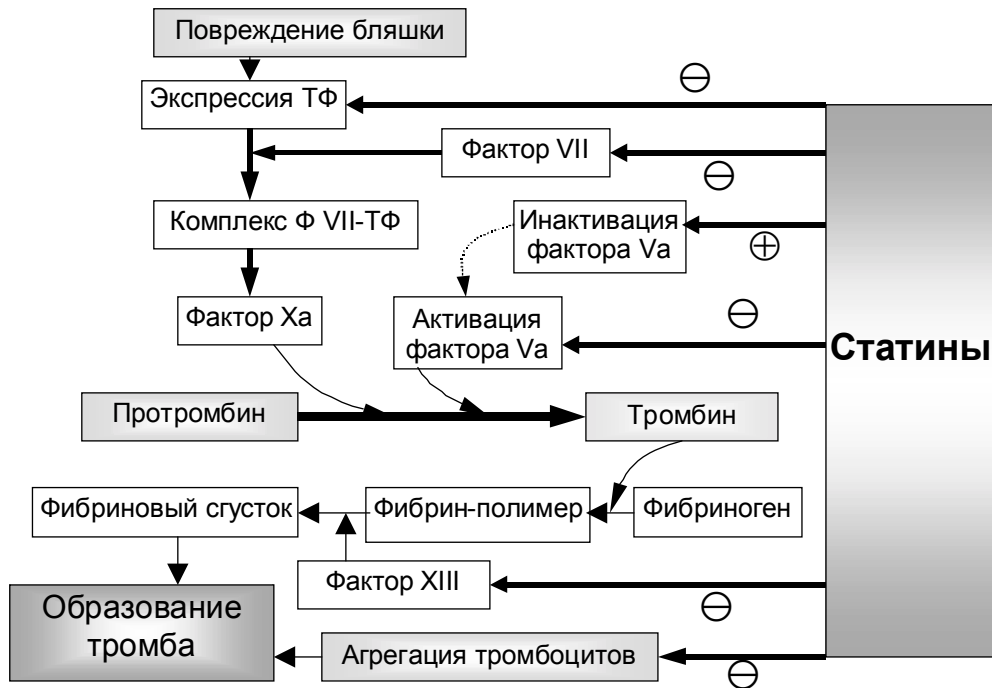


Рис. 2. Влияние статинов на тромбообразование. Статины уменьшают экспрессию ТФ, подавляют активность факторов VII, V и XIII, а также препятствуют агрегации тромбоцитов [48].

дотелизация является результатом миграции и пролиферации соседних эндотелиальных клеток, а также привлечения циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников. Было показано, что назначение статинов приводит к увеличению количества циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников уже через 1 нед лечения [52]. В эксперименте под влиянием статинов увеличивалась скорость реэндотелизации поврежденных баллоном сегментов артерий у крыс, и этот эффект реализовался посредством активации Akt-протеинкиназы [13, 54]. Было также показано, что Akt-протеинкиназа увеличивает активность NO-синтазы путем увеличения биодоступности оксида азота в месте повреждения [20].

Высвобождение большого количества серотонина, АДФ и тромбина в месте тромбоза венечной артерии при ОКС приводит к увеличению степени дисфункции эндотелия. Последняя сохраняется в течение 6 мес и наблюдается даже в бассейнах, которые не кровоснабжаются инфарктзависимой венечной артерией [51]. Поэтому раннее назначение статинов после ОКС выглядит перспективным также для уменьшения степени дисфункции эндотелия и улучшения коронарного кровотока путем снижения микрососудистого сопротивления.

Быстрая и эффективная реперфузия венечных артерий является ключевым моментом в ограничении повреждения миокарда у больных с ОКС. Однако реперфузия сама по себе может провоцировать развитие воспаления и тем самым потенцировать повреждение миокарда [24]. Во время реперфузии активированные лейкоциты инфильтрируют миокард, высвобождая протеазы, провоспалительные цитокины и свободные радикалы, увеличивая повреждение эндотелия и кардиомиоцитов. Экспериментальные исследования показали, что назначение статинов за 18 ч до развития ишемии у крыс существенно уменьшало реперфузионное повреждение и дисфункцию миокарда [33]. Исследователи показали более низкую адгезию полиморфноядерных лейкоцитов на клетках эндотелия (за счет уменьшения экспрессии молекул адгезии) и более низкую инфильтрацию ишемизированного миокарда у крыс, получавших статины. Защитные свойства статинов реализовались также в отсутствие нейтрофилов и частично были обусловлены предупреждением блокады эндотелиальной NO-синтазы в условиях ишемии/реперфузии [19]. Однако для объяснения кардиопротекторных свойств статинов необходимо проведение дальнейших исследований.

Целью работы было проведение простого открытого исследования по оценке влияния симва-

статины на течение внутригоспитального периода и оценка результатов длительного наблюдения у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST на ЭКГ.

## Материал и методы

Обследованы 100 больных (77 мужчин и 23 женщины) в возрасте 37–72 лет (в среднем  $59,2 \pm 0,9$  года), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом нестабильной стенокардии (НС) или острого инфаркта миокарда (ИМ) в период с мая 1999 по октябрь 2002 г. Критериями включения в исследование были: наличие типичного болевого синдрома в покое продолжительностью 10–30 мин в течение последних 24 ч до госпитализации с изменениями ЭКГ в покое (депрессия сегмента ST–1 мм и более или инверсия зубца T–2 мм и более как минимум в двух смежных отведениях) или при отсутствии новых изменений ЭКГ на фоне постинфарктного кардиосклероза (патологический зубец Q на ЭКГ). В исследование включали больных, у которых дестабилизация клинического состояния носила острый характер и возникла не более чем за 72 ч до поступления в стационар. Острый ИМ и НС диагностировали на основании данных клинических, электрокардиографических и биохимических обследований [10].

В исследование не включали пациентов с острыми интеркуррентными воспалительными заболеваниями, сердечной недостаточностью IIБ–III стадии, инсультом, а также тяжелыми сопутствующими заболеваниями (онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, неконтролируемый сахарный диабет, выраженная почечная, печеночная недостаточность). Всем больным назначали базисную терапию согласно современным рекомендациям: аспирин,  $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, низкомолекулярные гепарины подкожно или нефракционированный гепарин внутривенно в течение 48 ч с последующим подкожным введением под контролем коагулограммы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента назначали по показаниям [10]. Симва-статин назначали в стандартной дозировке независимо от липидного спектра крови при поступлении в стационар. Больные были распределены на группы методом случайной выборки. В 1-ю группу вошли 50 больных, которые дополнительно к стандартной антиангинальной терапии получали симва-статин (зокор, «MSD», США) в дозе 40 мг один раз в сутки. Возраст больных составлял в сред-

нем ( $59,6 \pm 1,1$ ) года, индекс массы тела – ( $28,9 \pm 0,5$ ) г/м<sup>2</sup>, оценка состояния по шкале TIMI (модифицированный показатель) – ( $3,52 \pm 0,16$ ) балла. Во 2-ю группу вошли 50 пациентов, которые не получали липидоснижающую терапию дополнительно к базисному лечению. Возраст больных составлял в среднем ( $58,8 \pm 1,3$ ) года, индекс массы тела – ( $28,3 \pm 0,4$ ) г/м<sup>2</sup>, оценка состояния по шкале TIMI (модифицированный показатель) – ( $3,66 \pm 0,18$ ) балла.

Помимо общеклинических и общепринятых лабораторных методов исследования, для дополнительной оценки состояния больных использовали уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, фибриногена (ФН), типирование липидов крови, анализ уровня кардиоспецифических ферментов в крови (креатинфосфокиназы (КФК), МВ-фракции КФК, лактатдегидрогеназы).

Уровень общего ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным методом [5, 25]. Концентрацию ХС ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) вычисляли расчетным методом по формуле:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/5,$$

где ТГ/5 = ХС ЛПОНП. Концентрацию СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием диагностического набора фирмы «Согтау» (Польша) при помощи многофункционального биохимического анализатора «Собас Fara» («Roche», Швейцария) [8]. При исследовании крови у здоровых доноров содержание СРП по этой методике составило ( $2,5 \pm 0,4$ ) мг/л. Исследование липидного спектра крови, уровня маркеров системного воспаления проводили в 1-е и повторно на 7-е сутки лечения. Контроль безопасности приема симва-статина проводили путем определения уровня аланиаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и КФК в сыворотке крови на 5, 7, 14-е сутки терапии. Критерием отмены симва-статина являлось превышение в 3 раза и более верхней границы нормы уровня указанных ферментов.

Материалы для анализа длительного наблюдения получены путем личного контакта, телефонной беседы с больными, почтовой переписки и из доступной медицинской документации. Регистрировали все неблагоприятные коронарные события (смерть, ИМ, госпитализация по поводу НС) с указанием точной даты развития, а также медикаментозное лечение, которое больной принимал постоянно за период времени от момента предыдущего контакта.

Таблиця 1

Исходная характеристика больных с ОКС без элевации сегмента ST

Показатель	Частота выявления в группах	
	1-й (n=50)	2-й (n=50)
Пол: мужчины	39 (78,0 %)	38 (76,0 %)
женщины	11 (22,0 %)	12 (24,0 %)
Стенокардия в анамнезе	41 (82,0 %)	38 (76,0 %)
Перенесенный ИМ	22 (44,0 %)	23 (46,0 %)
Курение	24 (48,0 %)	23 (46,0 %)
Сахарный диабет 2-го типа	9 (18,0 %)	9 (18,0 %)
Артериальная гипертензия	30 (60,0 %)	31 (62,0 %)
Прием аспирина перед поступлением в стационар	23 (46,0 %)	29 (58,0 %)
Инверсия зубца Т ( $\geq 2$ мм)	35 (70,0 %)	36 (72,0 %)
Депрессия сегмента ST ( $\geq 1$ мм)	26 (52,0 %)	26 (52,0 %)
Инверсия зубца Т и депрессия сегмента ST	14 (28,0 %)	15 (30,0 %)
Отсутствие новых изменений ЭКГ на фоне постинфарктного кардиосклероза	3 (6,0 %)	3 (6,0 %)

Статистический анализ результатов проводили с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2000 и статистической программы GB-Stat для Windows компании Dynamic Microsystems Inc. Оценку достоверности различий в сравниваемых группах проводили на основе t-критерия Стьюдента. Для сравнения показателей относительных долей в группах использовали парный критерий Вилкоксона.

## Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что больные обеих групп не отличались между собой по основным показателям анамнеза и данным электрокардиографии на момент поступления в стационар (табл. 1).

Влияние терапии симвастатином на выраженность системного воспаления оценивали на основании направленности изменений уровня маркеров системного воспаления (СОЭ, ФН, СРБ) к 7-м суткам терапии. Исходно не отмечали различий в уровне изучаемых маркеров системного воспаления между сравниваемыми группами больных (табл. 2). В динамике наблюдения не отмечено достоверных изменений среднего значения СОЭ в обеих сравниваемых группах. Направленность изменений этого маркера воспаления к 7-м суткам имела положительный характер и не менялась при добавлении симвастатина к стандартной антиангинальной терапии. В динамике у больных 1-й группы отмечено достоверное снижение концентрации СРБ ( $P=0,008$ ), во 2-й группе снижение СРБ было менее значимым, однако также достигло достоверно-

Таблиця 2

Влияние симвастатина на изменения уровня маркеров воспаления у больных с ОКС без элевации сегмента ST

Показатель	Величина показателя в (M $\pm$ m) группах			
	1-й		2-й	
	1-е сутки	7-е сутки	1-е сутки	7-е сутки
СОЭ, мм/ч	9,86 $\pm$ 1,23	11,86 $\pm$ 1,02	10,95 $\pm$ 1,34	13,51 $\pm$ 1,41
СРБ, мг/л	16,37 $\pm$ 2,27	8,72 $\pm$ 1,62*	14,76 $\pm$ 2,56	9,15 $\pm$ 1,01*
ФН, г/л	3,26 $\pm$ 0,12	2,86 $\pm$ 0,09*	3,45 $\pm$ 0,14	3,54 $\pm$ 0,18°

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: \* – в 1-е сутки; ° – в 1-й группе ( $P<0,05-0,01$ ). То же в табл. 3.

Таблиця 3

Влияние симвастатина на показатели липидного спектра крови у больных с ОКС без элевации сегмента ST

Показатель	Величина показателя (M $\pm$ m) в группах			
	1-й		2-й	
	1-е сутки	7-е сутки	1-е сутки	7-е сутки
ХС, ммоль/л	6,03 $\pm$ 0,24	4,99 $\pm$ 0,15*	5,68 $\pm$ 0,16	5,28 $\pm$ 0,15*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16 $\pm$ 0,04	1,18 $\pm$ 0,03	1,13 $\pm$ 0,03	1,19 $\pm$ 0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,89 $\pm$ 0,22	2,90 $\pm$ 0,14*	3,66 $\pm$ 0,16	3,34 $\pm$ 0,19°
ТГ, ммоль/л	2,08 $\pm$ 0,17	1,98 $\pm$ 0,12	1,81 $\pm$ 0,12	1,76 $\pm$ 0,10

сти ( $P=0,046$ ). Степень снижения СРБ по отношению к исходному уровню не отличалась в обследованных группах и составляла соответственно 46,7 и 38,0 % ( $P>0,1$ ). У больных 1-й группы к 7-м суткам терапии отмечали достоверное снижение уровня ФН крови по сравнению с исходным значением показателя ( $P=0,013$ ). Во 2-й группе уровень ФН не изменялся в динамике наблюдения ( $P=0,688$ ) и на 7-е сутки был достоверно выше по сравнению с таковым в 1-й группе ( $P=0,002$ ). Таким образом, ранее (в течение 72 ч от момента дестабилизации клинического состояния) применение симвастатина у больных с ОКС без элевации сегмента ST на ЭКГ уже через 7 сут наблюдения приводило к достоверному снижению уровня ФН крови и не влияло на динамику показателей СОЭ и СРБ.

Исходно больные не отличались по основным показателям липидного спектра крови (табл. 3).

Несмотря на непродолжительный период наблюдения (7 сут) терапия симвастатином привела к значительному снижению уровня общего ХС ( $P=0,0005$ ) и ХС ЛПНП ( $P=0,0003$ ). Во 2-й группе достоверных отличий в динамике показателей липидного спектра крови не получено, однако отмечена тенденция к снижению уровня общего ХС к 7-м суткам наблюдения ( $P=0,087$ ).

Таблица 4  
Характеристика клинического течения госпитального периода у больных с ОКС без элевации сегмента ST

Показатель	Частота выявления в группах	
	1-й (n=50)	2-й (n=50)
Возвратная стенокардия	18 (36,0 %)	18 (36,0 %)
Рецидивирование болевого синдрома, потребовавшее введения наркотических анальгетиков	5 (10,0 %)	9 (18,0 %)
Рефрактерная стенокардия	2 (4,0 %)	6 (12,0 %)
Заключительный диагноз: острый ИМ НС	24 (48,0 %)	23 (46,0 %)
	26 (52,0 %)	27 (54,0 %)
Смерть	0	3 (6,0 %)
Рецидив острого ИМ или развитие ИМ у больных с НС	3 (6,0 %)	4 (8,0 %)
Наличие ОЛЖН в течение госпитального периода	8 (16,0 %)	10 (20,0 %)
Желудочковые нарушения ритма сердца	9 (18,0 %)	6 (12,0 %)

**Примечание.** ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность.

У больных 1-й группы снижение уровня ХС и ХС ЛПНП, выраженное в процентах к исходному уровню показателей, было достоверно более значимым, чем таковое во 2-й группе больных (рис. 3).

При анализе течения госпитального периода заболевания не было выявлено существенных различий между больными сравниваемых групп по частоте развития учитываемых осложнений (табл. 4).

Однако частота развития комбинированной конечной точки (смерть/нефатальный ИМ/рефрактерная стенокардия) в 1-й группе была достоверно меньше, чем во 2-й (соответственно 9,4 и 25 %,  $P < 0,05$ ) (рис. 4).

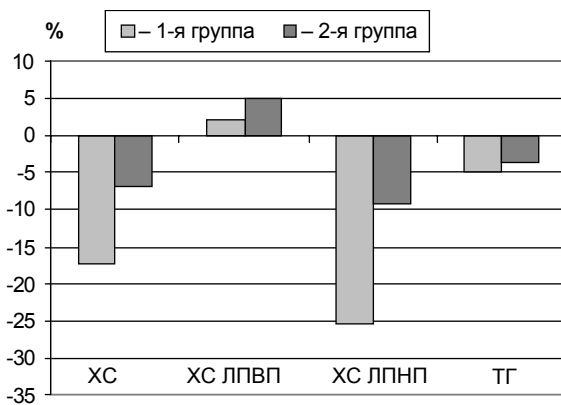


Рис. 3. Динамика основных показателей липидного спектра крови (в процентах к исходному уровню) у больных с ОКС без элевации сегмента ST.

Из приведенной диаграммы видно, что успех терапии симвастатином обусловлен, в основном, снижением частоты развития рефрактерной стенокардии в течение госпитального периода. Заслуживает внимания и тот факт, что в 1-й группе не было зарегистрировано ни одного смертельного случая на протяжении госпитального периода заболевания, во 2-й группе было зафиксировано 3 (6,0 %) смертельных случая.

В обеих группах одинаковое количество больных получали антитромбоцитарные препараты и различные виды антикоагулянтной терапии. Также не отличалась частота применения основных групп антиангинальных препаратов:  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов.

Через 6 мес от момента включения в исследование наблюдались 94 (94,0 %) пациента (46 больных 1-й группы и 48 – 2-й), через 12 мес – 86 (86,0 %) пациентов (соответственно 40 и 46 больных). Все больные принимали симвастатин в дозе 40 мг/сут в течение минимум 14 сут, решение о дальнейшем приеме препарата и его дозе принималось лечащим врачом, а также ограничивалось возможностями пациента. Через 6 мес липидоснижающую терапию принимал 21 (45,7 %) больной, а через 12 мес – 13 (32,5 %) больных. Вопрос о назначении липидоснижающей терапии больным 2-й группы принимался лечащим врачом индивидуально при выписке больного из стационара. Через 6 мес во 2-й группе симвастатин принимали 4 (8,3 %), а через 12 мес – 3 (6,5 %) больных.

Развитие неблагоприятных коронарных событий (конечной точки «смерть/нефатальный ИМ/госпитализация по поводу НС») через 6 мес отмеча-

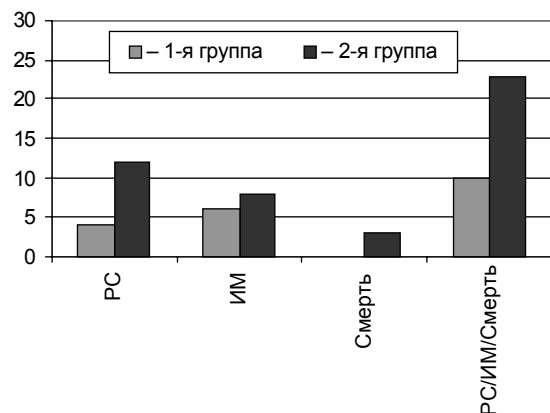


Рис. 4. Клиническое течение госпитального периода у больных с ОКС без элевации сегмента ST. PC – рефрактерная стенокардия.

ли у 11 (23,9 %) больных 1-й группы и 18 (37,5 %) больных 2-й, через 12 мес – соответственно у 12 (30,0 %) и 23 (50,0 %) больных. Было отмечено, что развитие как минимум одного из событий тройной комбинированной конечной точки через 12 мес наблюдения регистрировали достоверно реже в группе больных, которые дополнительно к базисной терапии принимали симвастатин в дозе 40 мг/сут с первых суток пребывания в стационаре ( $P=0,048$ ). Достоверных отличий по достижению конечной точки через 6 мес наблюдения не отмечено ( $P=0,165$ ). Полученные результаты представлены в виде кривых Каплана–Мейера (рис. 5).

Анализ показал, что прием симвастатина не влиял на частоту развития второй комбинированной конечной точки «смерть/нефатальный ИМ». Кривые Каплана–Мейера, отражающие частоту развития неблагоприятных коронарных событий, представлены на рис. 6. Возникновение событий данной конечной точки в 1-й группе через 6 мес зафиксировано у 5 (10,9 %), через 12 мес – у 5 (12,5 %) больных, во 2-й группе – соответственно у 9 (18,8 %) и 11 (23,9 %) больных ( $P=0,293$  через 6 мес и  $P=0,139$  через 12 мес).

Таким образом, раннее (в течение 72 ч от момента дестабилизации состояния) применение симвастатина у больных с ОКС без элевации сегмента ST приводило к снижению уровня ФН крови и не влияло на динамику изменений других маркеров системного воспаления (СОЭ, СРБ) в течение 7 сут лечения. Уже к 7-м суткам терапии в группе больных, получавших симвастатин, отмечали достоверное снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП в плазме крови. Прием данного липи-

доснижающего препарата в дополнение к базисной антиангинальной терапии в острый период у больных с ОКС без элевации сегмента ST на ЭКГ приводил к более благоприятному течению внутриспитального периода заболевания (в основном за счет снижения частоты развития рефрактерной стенокардии), а также к достоверному уменьшению частоты развития неблагоприятных коронарных событий комбинированной конечной точки «смерть/нефатальный ИМ/госпитализация по поводу НС» через 12 мес наблюдения (в основном за счет НС).

Влияние раннего применения симвастатина у больных с ОКС на динамику маркеров системного воспаления в настоящее время изучено недостаточно хорошо. Однако у больных с гиперхолестеринемией было показано снижение уровня СРБ уже через 14 сут терапии симвастатином, а динамика показателей липидного спектра крови была обнаружена уже к 7-м суткам [39]. Отсутствие влияния симвастатина на динамику СРБ в нашем исследовании, вероятно, связано с малым сроком наблюдения (7 сут), однако нами было отмечено достоверное снижение уровня ФН за данный период наблюдения. Достоверное влияние симвастатина на показатели липидного спектра крови наблюдали уже к 7-м суткам терапии.

В настоящее время завершено несколько исследований по изучению безопасности и эффективности «раннего» назначения статинов у больных с ОКС, при этом под «ранним» подразумевалось назначение липидснижающей терапии до выписки из стационара. В небольших пилотных исследованиях было показано, что применение

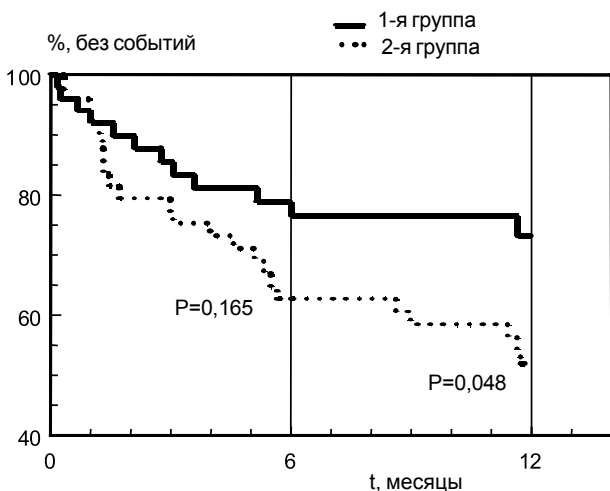


Рис. 5. Развитие комбинированной конечной точки «смерть/нефатальный ИМ/госпитализация по поводу НС» в течение 12 мес у больных с ОКС без элевации сегмента ST.

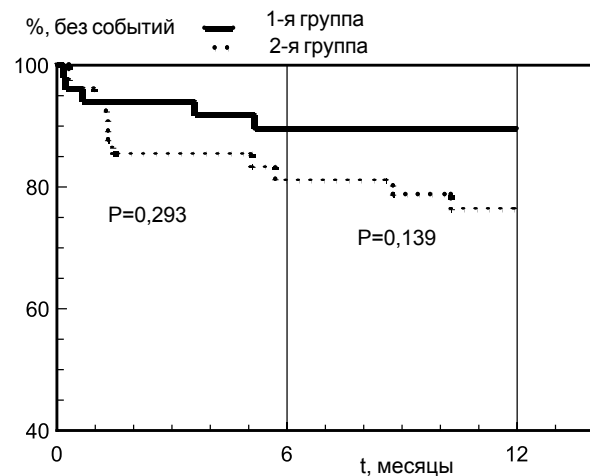


Рис. 6. Развитие комбинированной конечной точки «смерть/нефатальный ИМ» в течение 12 мес у больных с ОКС без элевации сегмента ST.

правастатина в ранние сроки от развития ОКС хорошо переносится, а также улучшает прогноз у этой категории больных. В исследовании PTT ( $n=164$ ) раннее назначение (в первые 6 ч заболевания) правастатина в дозе 40 мг/сут у больных с острым ИМ, получавших тромболитическую терапию, сопровождалось уменьшением количества рестенозов и развития неблагоприятных коронарных событий через 6 мес терапии [29]. В исследовании L-CAD ( $n=126$ ) благоприятное влияние правастатина, который назначали с первых суток развития ИМ или НС, на выживание было показано уже через 1 мес после начала терапии [7]. В исследовании PURSUIT была проведена ретроспективная оценка влияния статинов на смертность в течение 6 мес у пациентов с ОКС. Это первое крупное исследование, в котором было продемонстрировано снижение смертности на 64 % ( $RR=0,47$ , 95 % CI 0,32–0,70) при раннем назначении статинов [41]. Подобные результаты были получены в исследовании GUSTO IIb у больных с ОКС и в Шведском регистре у больных после острого ИМ, в которых назначение статинов до выписки из стационара сопровождалось снижением смертности соответственно на 34 и 57 % в течение 1 года наблюдения [53]. В исследовании PRISM у больных, получавших статины, риск смерти на 30-е сутки снизился на 51 % по сравнению с таковым у больных, которым не назначали препараты этой группы [27].

На сегодня завершено многоцентровое рандомизированное исследование MIRACL [47], целью которого было изучение влияния раннего назначения статинов (аторвастатина) на прогноз у больных с НС и ИМ без элевации сегмента ST на ЭКГ. В исследование включено 3086 больных через 1–4 сут от начала развития ОКС. В качестве первичной конечной точки использовали комбинацию «смерть/успешная сердечно-легочная реанимация/нефатальный ИМ/госпитализация по поводу прогрессирования стенокардии». В результате раннее назначение аторвастатина в дозе 80 мг/сут привело к достоверному снижению развития комбинированной конечной точки ( $P=0,048$ ) через 16 нед наблюдения. При этом успех терапии заключался в основном в достоверном снижении частоты госпитализаций по поводу прогрессирования стенокардии ( $P=0,02$ ).

На ежегодной сессии Американского колледжа кардиологов в марте 2004 г. были изложены результаты исследования PROVE IT-TIMI 22, целью которого было сравнение двух режимов липидоснижающей терапии – стандартного (права-

статин в дозе 40 мг/сут) и интенсивного (аторвастатин в дозе 80 мг/сут) у больных с ОКС [12]. Обследованы 4162 больных с НС, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ (примерно в одинаковом проценте случаев). Оценку результатов исследования проводили на основании развития комбинированной конечной точки «смерть/нефатальный ИМ/инсульт/госпитализация по поводу прогрессирования стенокардии» через 2 года. Показано, что интенсивная липидоснижающая терапия приводила к достоверному снижению частоты развития регистрируемых событий на 16 % по сравнению с таковой при стандартном режиме, причем успех ранней интенсивной липидоснижающей терапии развивался уже через 30 сут наблюдения. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о преимуществе ранней интенсивной липидоснижающей терапии у больных с ОКС.

Результаты нескольких других многоцентровых исследований по применению статинов, в том числе и симвастатина, у больных с ОКС ожидаются в ближайшее время.

## Литература

1. Aikawa M., Rabkin E., Sugiyama S. et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 276-283.
2. Aikawa M., Rabkin E., Voglic S.J. et al. Lipid lowering promotes accumulation of mature smooth muscle cells expressing smooth muscle myosin heavy chain isoforms in rabbit atheroma // *Circulat. Res.* – 1998. – Vol. 83. – P. 1015-1026.
3. Aikawa M., Voglic S.J., Sugiyama S. et al. Dietary lipid lowering reduces tissue factor expression in rabbit atheroma // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 1215-1222.
4. Alaei P., MacNulty E.E., Ryder N.S. Inhibition of protein prenylation down-regulates signaling by inflammatory mediators in human keratinocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 222. – P. 133-138.
5. Allain C.C., Poon L.S., Chan C.S.G. et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol // *Clin. Chem.* – 1974. – № 20. – P. 470-475.
6. Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C. et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion // *New Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 488-493.
7. Arntz H.R., Wunderlich W., Schnitzer L. The decisive importance of cholesterol lowering therapy for coronary lesions and clinical course immediately after an acute coronary event: short and long term results of controlled study // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98 (Suppl. 1). – P. 1-45.
8. Becker W., Rapp W., Schenk H.G., Sturiko K. Methoden zur quantitativen Bestimmung von plasmaproteinen durch immunpräzipitation // *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* – 1968. – № 6. – P. 113-122.
9. Bellosa S., Via D., Canavesi M. et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 1671-1678.
10. Braunwald E., Antman E.M., Brooks N.H. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and

- non ST-elevation myocardial infarction: Executive summary and Recommendations. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with unstable angina) // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1193-1209.
11. Bustos C., Hernandez-Presa M.A., Ortego M. et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1998. – Vol. 32. – P. 2057-2064.
12. Cannon C.J., Braunwald E., McCabe C.H., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.* – 2004.
13. Coffey P.J., Jin J., Woodgett J.R. Protein kinase B (c-Akt): a multifunctional mediator of phosphatidylinositol 3-kinase activation // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 335. – P. 1-13.
14. Colli S., Eligini S., Lalli M. et al. Statins inhibit tissue factor in cultured human macrophages: a novel mechanism of protection against atherothrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 265-272.
15. Dangas G., Badimon J.J., Smith D.A. et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1999. – Vol. 33. – P. 1294-1304.
16. Dangas G., Smith D.A., Unger A.H. et al. Pravastatin: an antithrombotic effect independent of the cholesterol-lowering effect // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 83. – P. 688-692.
17. Davies M.J. Stability and instability: the two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture, 1995 // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 2013-2020.
18. De Maat M.P. Effects of diet, drugs, and genes on plasma fibrinogen levels // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 936. – P. 509-521.
19. Di Napoli P., Taccardi A., Grilli A. et al. Simvastatin reduces reperfusion injury by modulating nitric oxide synthase expression: an ex vivo study in isolated working rat hearts // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 283-293.
20. Dimmeler S., Aicher A., Vasa M. et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 391-397.
21. Dupuis J. Mechanisms of acute coronary syndromes and the potential role of statins // *Atherosclerosis Supplements*. – 2001. – Vol. 2, № 1. – P. 9-14.
22. Dupuis J., Tardif J.C., Cernacek P., Theroux P. Cholesterol reduction improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 3227-3333.
23. Ferro D., Basili S., Alessandri C. et al. Inhibition of tissue-factor-mediated thrombin generation by simvastatin // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 149. – P. 111-116.
24. Forman M.B., Puett D.W., Virmani R. Endothelial and myocardial injury during ischemia and reperfusion: pathogenesis and therapeutic implications // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1989. – Vol. 13. – P. 450-459.
25. Fossati P., Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide // *Clin. Chem.* – 1982. – № 28. – P. 2077-2080.
26. Guizarro C., Blanco-Colio L.M., Ortego M. et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 83. – P. 490-500.
27. Heeschen C., Hamm C.W., Laufs U. et al., on behalf of the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 12. – P. 1446-1452.
28. Holm T., Andreassen A.K., Ueland T. et al. Effect of pravastatin on plasma markers of inflammation and peripheral endothelial function in male heart transplant recipients // *Amer. J. Cardiology*. – 2001. – Vol. 87. – P. 815-818.
29. Kayikcioglu M., Turkoglu C., Kultursay H. et al. Combined use of pravastatin and thrombolytic agents in acute myocardial infarction. Pravastatin Turkish trial // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100 (Suppl. I). – P. 1-303.
30. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 1 (Suppl. T). – P. 19-26.
31. Lacoste L., Lam J.Y., Hung J. et al. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 3172-3177.
32. Laufs U., Endres M., Custodis F. et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 3104-3110.
33. Lefler A.M., Campbell B., Shin Y.K. et al. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 178-184.
34. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 2844-2850.
35. Miller I., Besta F., Schulz C. et al. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2195-2197.
36. Mitropoulos K.A., Armitage J.M., Collins R. et al. Randomized placebo-controlled study of the effects of simvastatin on hemostatic variables, lipoproteins, and free fatty acids // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 235-241.
37. Ni W., Egashira K., Kataoka C. et al. Antiinflammatory and antiarteriosclerotic actions of HMG-CoA reductase inhibitors in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis // *Circulat. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 415-421.
38. Notarbartolo A., Davi G., Aversa M. et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1995. – Vol. 15. – P. 247-251.
39. Plenge J.K., Hernandez T.L., Weil K.M. et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days. An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1447.
40. Porreca E., Di Febbo C., Amore C. et al. Effect of lipid-lowering treatment on factor VII profile in hyperlipidemic patients // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 84. – P. 789-793.
41. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 436-443.
42. Rabbani R., Topol E.J. Strategies to achieve coronary artery plaque stabilization // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 41. – P. 401-417.
43. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.
44. Ridker P.M., Rifai N., Miles J.S. et al. Lovastatin 20-40 mg/day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/TexCAPS (Abstr.) // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102 (Suppl.). – P. 833.
45. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. The cholesterol and recurrent events (CARE) investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 230-235.
46. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115-126.
47. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial // *J.A.M.A.* – 2001. – Vol. 285. – P. 1711-1718.
48. Sposito A.C., Chapman M.J. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – № 22. – P. 1524-1534.
49. Stranberg T.E., Vanhanen H., Tikkanen M.J. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 118-119.
50. Undas A., Brummel K.E., Musial J. et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and

factor XIII and by enhancing factor Va inactivation // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2248-2253.

51. Uren N.G., Crake T., Lefroy D.C. et al. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 222-227.

52. Vasa M., Fichtlscherer S., Adler K. et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2885-2890.

53. Wallentin L.C. Early cholesterol lowering treatment and early surgical intervention/balloon dilatation improves survival after

myocardial infarction – landmark results from a large scale Scandinavian register // Oral presentation at XXII Annual Congress of the European Society of Cardiology, Amsterdam. – The Netherlands, August 26-30, 2000.

54. Walter D.H., Rittig K., Bahlmann F.H. et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 3017-3024.

55. Weitz-Shmidt G., Welzenbach K., Brinkmann et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site // *Nat. Med.* – 2001. – № 7. – P. 687-692.

Поступила 02.03.2005 г.

### **Early simvastatin therapy in patients with acute coronary syndromes: influence on inflammatory markers dynamic and results of clinical observation**

A.N. Parkhomenko, Ya.M. Lutay

*Treatment with statins is very promising in patients with acute coronary syndromes (ACS), taking into account their pleiotropic effects and new insights on the pathogenesis of ACS. 100 pts with ACS without persistent ST segment elevation were eligible for the investigation. Patients were randomly assigned to simvastatin 40 mg for 7 days in addition to standard treatment (group 1) or standard treatment (group 2). Simvastatin decreased low-density lipoprotein cholesterol ((3,89±0,22) mmol/l at day 1 vs (2,90±0,14) mmol/l at day 7, P=0,0003) and total cholesterol ((6,03±0,24) mmol/l at day 1 vs (4,99±0,15) mmol/l at day 7, P=0,0005) but there were no significant changes of lipids level in group 2 (P>0,05). By day 7, fibrinogen levels were significantly lower in group 1 than in group 2 ((2,86±0,09) g/l in group 1 vs (3,54±0,18) g/l in group 2, P=0,002), but there were no differences between two groups in C-reactive protein levels after 7 days of treatment (P>0,05). The simvastatin group had also advantages regarding reaching combined clinical end-point (death/myocardial infarction/refractory angina) during the index of hospitalization and 1-year follow-up. In conclusion, simvastatin 40 mg daily lowers fibrinogen and lipids levels after 7 days of treatment in patients with acute coronary syndromes and diminishes in-hospital and out-hospital complications.*