

М.Н. Долженко, д.м.н., профессор, Т.В. Симагина, Ю.В. Лимарь, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев;
А.Я. Базилевич, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Спорные вопросы в применении статинотерапии у больных с постинфарктной ишемической кардиомиопатией

Одной из причин смерти больных после инфаркта миокарда (ИМ) наряду с нарушениями ритма сердца и реинфарктом является позднее ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и развитие сердечной недостаточности (СН).

Сегодня в англоязычной литературе применяется термин «ишемическая кардиомиопатия», включающий сердечную недостаточность в результате ишемической болезни сердца (ИБС) с фракцией выброса ЛЖ <35%. Это очень тяжелая группа больных, которые, кроме применения специальных методов — ресинхронизирующей терапии и кардиовертера-дефибриллятора, нуждаются в значительно больших объемах и длительности медикаментозной терапии.

Одной из нерешенных проблем у пациентов с постинфарктной ишемической кардиомиопатией (ПИК) является применение гиполипидемических средств. Известно, что статинотерапия является обязательным методом лечения больных, перенесших ИМ, но развитие систолической СН ограничивает применение этих средств. В то же время низкий уровень холестерина у больных с хронической СН (ХСН) — независимый предиктор смерти, кроме того, статины угнетают синтез убикинона (CoQ₁₀) — компонента митохондриальной дыхательной цепи. С другой стороны, липопротеиды необходимы для нейтрализации бактериальных полисахаридов — индукторов образования провоспалительных цитокинов. Но у больных с СН уже наблюдается наличие периферической миопатии, а также повышенный риск печеночной дисфункции, развитию чего может способствовать статинотерапия.

Улучшение прогноза у больных с СН при применении статинотерапии

Последние исследования с розувастатином — CORONA, GISSI-HF — не продемонстрировали улучшения в течении СН у больных, которые получали гиполипидемическую терапию. С другой стороны, имеется положительный опыт применения статинов у больных с СН, особенно ишемической природы.

Первым исследованием, показавшем эффективность применения статинотерапии при СН, стало PRAISE, в котором приняли участие 1153 пациента с тяжелой СН (ФВ <30%). Наблюдалось снижение риска смерти как ишемической, так и неишемической природы (относительный риск — ОР — 0,40 и 0,25) независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета — СД (ОР 0,37 в первом случае и 0,40 — во втором), возраста (≤60 лет — ОР 0,22; 60-69 лет — 0,43; ≥70 лет — 0,43). При этом для более тяжелой СН (NYHA IV) характерна более высокая эффективность терапии статинами, чем для СН с NYHA III (ОР 0,13 по сравнению с 0,45).

В исследовании Т. Norwich и соавт. было отмечено повышение выживаемости у 551 пациента с СН (ФВ — 25±7%) при применении статинов. Препараты этой группы получали 45% участников (73% больных ИБС и 22% пациентов без ИБС). Средний возраст больных составил 57 лет; СД имели 33% участников, АГ — 64%. Более 50% участников получали аторвастатин.

Выживаемость без необходимости срочной трансплантации сердца у пациентов с ИБС повышалась с 72 до 91%, а у пациентов с СН неишемической

природы — с 63 до 81%. Терапия статинами была независимым предиктором повышения выживаемости (ОР 0,41).

В исследовании TNT наблюдалось снижение относительного риска госпитализаций вследствие СН среди больных, получающих аторвастатин 80 мг/сут по сравнению с 10 мг/сут (7,8% пациентов с СН). Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимавшие аторвастатин в дозе 80 мг, достигли дополнительного снижения риска госпитализаций на 26%. У пациентов с СН риск госпитализаций снизился на 41%.

Интенсивное лечение статинами снижало количество госпитализаций СН в исследовании PROVE-IT.

Вопрос о пользе применения статинов у пациентов с СН после ИМ ретроспективно рассматривался в когорте 500 больных с ФВ <40%, которых наблюдали в течение 5,5 лет. Общая смертность в группе, получавшей статины, составила 28,5% (71 из 249 больных; средняя выживаемость — 252 дня) по сравнению с 53% (48 из 90 пациентов; средняя выживаемость — 141,5 дня; p<0,001) в группе больных, не принимавших статины, смертность от СН — 4 и 13% (p=0,002) соответственно. Мультивариантная регрессия показала, что данные эффекты статинов не зависят от уровня общего холестерина (ОХС), возраста, пола, медикаментозной терапии, реваскуляризационных мероприятий, имплантации кардиовертера-дефибриллятора или кардиальной ресинхронизирующей терапии. Таким образом, статины играют важную роль и являются независимым предиктором в улучшении исходов СН у пациентов после ИМ с ФВ <40%.

Известны результаты исследований статинотерапии у больных с систолической СН, но остается открытым вопрос о влиянии препаратов этой группы на пациентов с СН с сохраненной систолической функцией. 146 пациентов с СН ФВ ≥45% были разделены на 2 группы: пациенты 1-й (n=103) группы получали статины, а 2-й (n=43) — не получали. В 1-й группе по сравнению со 2-й статистически значимо снизилась смертность (4 по сравнению с 21%; p<0,001) и частота госпитализаций (43 по сравнению с 69%; p<0,05). Применение статинотерапии было независимым фактором в снижении всех случаев смерти (ОР 0,24; 95% ДИ 0,07-0,90; p<0,05) и частоты повторных госпитализаций (ОР 0,55; 95% ДИ 0,33-0,92; p<0,05), а также смерти в течение 1 года (ОР 0,11; 95% ДИ 0,01-0,99; p<0,05). Исследование продемонстрировало эффективность статинотерапии в снижении смертности у больных с СН и сохраненной систолической функцией, однако данное положение требует проведения дополнительных исследований.

Статины продемонстрировали положительное влияние на улучшение функционального класса СН у пациентов с кардиомиопатией неишемического генеза. Так, у 63 пациентов краткосрочная (на протяжении 14 нед) терапия симвастатином в низких дозах (5-10 мг/сут) по сравнению с плацебо способствовала улучшению функционального класса по NYHA и ФВ.

Эффективность статинов в профилактике послеоперационных нарушений ритма сердца

Больным после ИМ необходимо проводить реваскуляризацию коронарных сосудов, что предполагает в зависимости от показаний или чрескожную коронарную ангиопластику (ЧКА), или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Однако известно, что нарушения ритма сердца являются наиболее частыми осложнениями у пациентов, перенесших хирургические операции на сердце, в частности у больных с ПИК. У пациентов, перенесших АКШ, наиболее часто развивается ФП — в 20-50% случаев в зависимости от используемого метода выявления, максимальный риск ее возникновения на 2-3-и сутки после операции.

Факторами риска развития послеоперационной ФП у больных с ПИК являются:

- пожилой возраст;
- мужской пол;
- случаи ФП в анамнезе;
- артериальная гипертензия (АГ);
- поражение клапанов сердца;
- СД;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Современные средства для профилактики послеоперационной ФП включают: β-адреноблокаторы, соталол, амиодарон, препараты магния. Однако имеются данные об ограничениях при приеме этих средств. Известно, что амиодарон не рекомендован лицам с заболеваниями щитовидной железы, β-адреноблокаторы — пациентам с выраженными проявлениями ХОБЛ, с инсулинозависимым СД, застойной сердечной недостаточностью. Сегодня в рекомендации ESC (2010) по ведению больных с ФП введен новый препарат — дронедазон, однако пока отсутствуют данные о его применении у больных после оперативных вмешательств.

Вопрос о поиске новых лекарственных средств для профилактики послеоперационной ФП является актуальным и требует дальнейшего изучения. Появились работы о плейотропном антиаритмическом действии статинов, что имело особое значение при назначении данной группы препаратов у больных до АКШ.

Таким образом, возникла необходимость проанализировать возможность использования ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) для профилактики развития нарушений ритма у пациентов с ПИК после хирургических вмешательств на сердце.

В последнее время в литературе появились достаточно убедительные данные в отношении влияния статинов на послеоперационные нарушения ритма у больных, перенесших хирургические вмешательства на сердце. Так, в журнале Cardiology (2007) были представлены результаты исследования, в котором из 362 пациентов, получавших и не получавших статины перед операцией АКШ, частота послеоперационной ФП снижалась у 8,2 против 16,8% (p=0,03), а средняя продолжительность пароксизма ФП уменьшилась до 180±60 против 338±153 мин (p<0,0001) соответственно. В другом обсервационном исследовании у 234 больных после АКШ



М.Н. Долженко

многофакторный анализ выявил снижение риска развития ФП у пациентов, принимавших статины (ОР 0,52; 95% ДИ 0,28-0,96; p=0,038).

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After Cardiac Surgery), включившем 200 пациентов, которые перенесли АКШ и/или операцию на клапанах сердца, группа лечения получала аторвастатин в дозе 40 мг/сут, начиная прием препарата за 7 дней до операции. Частота ФП составила 35% в группе пациентов, принимавших аторвастатин, против 57% в группе плацебо (p=0,003). Следует отметить, что эти показатели частоты развития ФП были относительно высокими по сравнению с другими подобными исследованиями даже с применением антиаритмического препарата амиодарона. Вторичная конечная точка — время послеоперационной госпитализации в стационаре — была достоверно меньше в группе аторвастатина (6,3±1,2 против 6,9±1,4 дня; p=0,001). Многофакторный анализ показал, что в группе аторвастатина риск ФП сократился на 61% (ОР 0,39; 95% ДИ 0,18-0,85; p=0,017). Послеоперационные уровни С-реактивного белка (СРБ) выше среднего значения (166 мг/л) увеличивали риск ФП (ОР 2,0; 95% ДИ 1,2-7,0; p=0,01). Другими факторами, повышающими риск ФП, были: возраст старше 65 лет, АГ, атеросклероз аорты. Важно отметить, что совместный прием β-адреноблокаторов и аторвастатина снижал риск ФП на 90% (ОР 0,10; 95% ДИ 0,02-0,25; p<0,0001).

Антиаритмический послеоперационный эффект статинов

Ретроспективно были проанализированы данные 1936 пациентов, которым проводилось АКШ (n=1493) или хирургическая коррекция митрального/аортального клапана (n=443) в Миннеапольском медицинском центре ветеранов. У всех пациентов до операции был зарегистрирован синусовый ритм. После проведения вмешательства рутинно назначались β-адреноблокаторы (92% больным в течение 24 ч после операции). Средний возраст участников составлял 66±10 лет, 68% пациентов получали статины. У 588 (30%) больных была зарегистрирована ФП, что привело к удлинению сроков пребывания в отделении интенсивной терапии по сравнению с пациентами без ФП (5,17±0,60 по сравнению с 2,5±2,3 дня; p<0,0001). У больных с ФП в анамнезе риск ее развития был в 5 раз выше (ОР 5,1; 95% ДИ 3,4-7,7; p<0,0001). ФП была зарегистрирована у 31% пациентов, получающих

статины, по сравнению с 29% из другой группы ($p=0,49$). При проведении многовариантного анализа не была доказана связь статинов с ФП (ОР 0,93; 95% ДИ 0,7-1,2; $p=0,59$). Однако в анализе подгруппы, в которой пациенты получали 20 мг симвастатина ежедневно, было обнаружено 36% снижение риска развития послеоперационной ФП (ОР 0,64; 95% ДИ 0,43-0,6; $p=0,03$) по сравнению с теми, которые получали более низкие дозы. Таким образом, был сделан вывод, что назначение статинов в высоких дозах снижает частоту развития ФП у пациентов после АКШ.

Существует обратная связь между выраженностью показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) и гиперхолестеринемией и уровнем СРБ. Низкие показатели ВСР, в свою очередь, коррелируют с плохим прогнозом, возможностью нарушения ритма сердца, удлинением интервала QT на ЭКГ. Поэтому одним из важных компонентов эффекта статинов при аритмиях может быть возобновление нормального ВСР за счет их противовоспалительного эффекта и снижения концентрации СРБ.

В 2007 г. А. Pehlivanidis и соавт. выявили благоприятный эффект при лечении аторвастатином 20 мг/сут в течение 2 лет 20 больных ИБС и 20 здоровых добровольцев. В обеих группах обследуемых наблюдалось повышение ВСР, хотя эффект был более выражен в группе здоровых добровольцев.

Риск возникновения ФП увеличивается при выраженном атеросклеротическом поражении коронарных артерий и аорты. Известно, что ФП связана с такими факторами риска атеросклероза, как возраст и АГ. Кроме того, что статины улучшают эндотелиальную функцию, уменьшают окислительный стресс и стабилизируют атеросклеротическую бляшку, установлено, что в послеоперационном периоде эти препараты могут снижать активность симпатической составляющей вегетативной нервной системы, которая оказывает влияние на электрическую нестабильность миокарда.

Эффективность статинов в улучшении прогноза больных после внесердечных хирургических вмешательств

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании DECREASE III (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography III) изучалось, может ли предоперационное применение статинов снизить частоту нежелательных коронарных событий у больных с запланированной внесердечной операцией на сосудах. Включались пациенты в возрасте старше 40 лет, которым планировалась внесердечная сосудистая операция и которые не принимали статинов. Было рандомизировано 250 пациентов, которые получали флувастатин в суточной дозе 80 мг или плацебо в течение 30 сут после операции на фоне приема β -блокаторов.

Ишемия миокарда зафиксирована у 10,8% пациентов группы флувастатина против 19,0% больных в контроле (ОР 0,55; 95% ДИ 0,34-0,88; $p=0,01$). Число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения ишемии миокарда у одного больного, составило 12.

Частота смерти и ИМ – вторичной конечной точки – оказалась в 2 раза ниже в группе статина: 4,8 против 10,1% в контроле (ОР 0,47; 95% ДИ 0,24-0,94; $p=0,03$). Число больных, которых необходимо пролечить флувастатином для предотвращения одного случая смерти или ИМ, составило 19.

Исходные уровни липидов у участников обеих групп не различались. Содержание ОХС в среднем составило 5,35 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой

плотности (ЛПНП) – 3,3 ммоль/л. У половины больных уровень ОХС был <5,5 ммоль/л, у 39% пациентов уровень ЛПНП соответствовал <3,0 ммоль/л. К моменту хирургической операции ОХС и ХС ЛПНП снизились соответственно на 20 и 24% в группе флувастатина против 4 и 3% в группе плацебо ($p<0,001$). Различий в концентрации триглицеридов и липопротеидов высокой плотности между группами не выявлено.

Исходное содержание СРБ в группе флувастатина составило 5,93 мг/л, в группе контроля – 5,80 мг/л. К моменту операции его уровни уменьшились на 21 и 3% соответственно ($p<0,001$). Медиана концентрации интерлейкина-6 исходно составила 8,55 пг/мл в группе флувастатина и 8,76 пг/мл в группе плацебо. Ко времени вмешательства в группе флувастатина отмечено ее снижение на 33 против 4% в контроле ($p<0,001$).

Частота нежелательных побочных явлений, включая повышение уровней креатинфосфокиназы и АЛТ, между группами не различалась.

Был сделан вывод, что у пациентов с запланированной хирургической внесердечной операцией на сосудах предварительное применение флувастатина в дозе 80 мг/сут значительно снижает частоту неблагоприятных сердечных событий в послеоперационном периоде.

Влияние предоперационной гиполипидемической терапии на улучшение прогноза у больных с ПИК после оперативного вмешательства на сердце

Госпитальная ФП встречается в 27-40% случаев после АКШ вследствие инфекции, почечной дисфункции, неврологических проблем, длительной госпитализации. В настоящее время появляется все больше доказательств о предоперационной эффективности назначения статинов для профилактики развития ФП у больных с ПИК. Для оценки эффективности предоперационной терапии статинами в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений во время ЧКА были проанализированы источники MEDLINE (1966 – май 2007) и Cochrane Database (1993 – май 2007). Полученные данные свидетельствовали о том, что статины снижают смертность и заболеваемость как во время первичной, так и при вторичной профилактике кардиоваскулярных событий; при этом они оказывают не только гиполипидемические, но и плейотропные эффекты в стабилизации атеромы, уменьшении воспаления, активации – адгезии тромбоцитов, тромбозов и окислительного стресса. Особый эффект был получен при назначении статинов перед операцией, который заключался в уменьшении случаев ЧКА миокардиальных некрозов.

Имеются доказательства дозозависимого эффекта применения статинов при СН. Для профилактики перипроцедурного ИМ в нескольких исследованиях было показано, что назначение статинов за 3-7 дней до ЧКА может уменьшить риск повреждения миокарда во время коронарной интервенции. Однако в реальной практике ЧКА часто проводится в более ранние сроки госпитализации. Целью рандомизированного исследования

NAPLES II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events II) было назначение высокой нагрузочной дозы аторвастатина в пределах 24 ч до ЧКА, что также может быть эффективным в профилактике перипроцедурного ИМ.

У 668 пациентов с преимущественно стабильной ИБС, ранее не получавших терапию статинами, накануне операции производилась рандомизация в группу аторвастатина (однократная доза 80 мг) и группу контроля (без назначения аторвастатина). Базисная терапия в обеих группах включала аспирин, нагрузочную дозу клопидогреля (300 мг), нефракционированный гепарин и в ряде случаев ингибитор гликопротеина IIb/IIIa. После операции все больные получали аспирин (325 мг/сут), клопидогрель (75 мг/сут) и аторвастатин (20 мг/сут).

Первичной конечной точкой исследования была частота перипроцедурного ИМ, определенного по повышению МВ-КФК >3 раз от верхней границы нормы (ВГН). Вторичные конечные точки включали частоту повышения концентрации тропонина I (ТнI) >3 раз от ВГН и комбинацию всех нежелательных госпитальных клинических событий (смерть, ИМ, повторную реваскуляризацию).

Частота увеличения маркеров некроза (в 3 раза выше ВГН) после ПТКА оказалась значительно меньше в группе аторвастатина, чем в контроле: для МВ-КФК – 9,5 против 15,8% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,35-0,89; $p=0,014$), для ТнI – 26,6 против 39,1% соответственно (ОР 0,56; 0,40-0,78; $p<0,001$). В группе статинов пиковые концентрации МВ-КФК были ниже, чем в контроле (2,10 против 3,20 пг/мл; $p=0,014$), также как и ТнI (0,10 против 0,20 пг/мл; $p=0,004$); кроме того отмечалась меньшая частота повышения КФК и ТнI (23 против 37% соответственно; $p=0,001$; 42 против 52,6% соответственно; $p<0,001$). Вторичный анализ показал, что протекторное действие аторвастатина было более выраженным в подгруппе пациентов с исходно повышенным уровнем СРБ. При нормальном содержании этого белка частота послеоперационного повышения МВ-КФК >3 раз от ВГН составила 11,1% в группе статинов против 15% в группе контроля ($p=0,18$); повышения ТнI >3 раз от ВГН – 31 против 39,5% соответственно ($p=0,056$). При повышенном уровне СРБ соответствующие значения для МВ-КФК составили 4,6 против 16,5% ($p=0,016$); для ТнI – 15,6 против 38,1% ($p=0,002$).

Таким образом, всем пациентам перед проведением ЧКА целесообразно назначать нагрузочную дозу статинов или амбулаторно, или как можно раньше перед выполнением ЧКА (по крайней мере, за 12 ч).

Данное исследование подтверждается результатами метаанализа в журнале Annals Internal Medicine (2009), где был представлен обзор 102 исследований MEDLINE (1966-2009), EMBASE (1980-2009) и Cochrane Library (2008) в сравнительной оценке применения высоких доз статинов и их комбинаций с другими гиполипидемическими препаратами, в частности фибратами, эзетимибом, желчными кислотами, ω_3 -полиненасыщенными кислотами, ниацином.

Полученные данные свидетельствовали о том, что комбинированная терапия статинами и гиполипидемическими препаратами менее эффективна, чем монотерапия статинами в высоких дозах.

Механизм действия статинов в профилактике нарушенного ритма сердца

Учитывая тот факт, что по классификации Williams статины не относятся к препаратам, влияющим на нарушения ритма сердца, механизм их антиаритмических эффектов долгое время был непонятен. В настоящее время для объяснения защитного действия статинов в предотвращении послеоперационной ФП предложено большое число механизмов: антиоксидантные эффекты, прямое антиаритмическое действие, опосредованное через стабилизацию мембран клеток миокарда, защиту от ишемии миокарда и противовоспалительные эффекты. Статины также регулируют ренин-ангиотензиновую систему, посредством которой могут влиять на ремоделирование и фиброз миокарда предсердий.

В какой степени липидоснижающие эффекты статинов могут предотвращать ФП, сегодня не известно. Тем не менее риск ФП увеличивается при выраженном атеросклеротическом поражении коронарных артерий и аорты; также ФП связана с такими факторами риска атеросклероза, как возраст и АГ. Статины, как известно, улучшают эндотелиальную функцию, уменьшают окислительный стресс и стабилизируют атеросклеротические бляшки. Кроме того, установлено, что в послеоперационном периоде эти препараты могут снижать активность симпатической нервной системы, обладающей проаритмической активностью. В большинстве исследований основное внимание уделяется роли воспаления и окислительного стресса в развитии ФП и возможному протекторному эффекту терапии статинами. Хорошо изучено влияние повышения концентрации воспалительного биомаркера – СРБ – на возникновение ФП, а также влияние статинов на снижение его уровня и предотвращение окислительного стресса.

В исследовании Magin и соавт. было показано, что терапия статинами связана с более высоким уровнем TIMP-1 (tissue inhibitor matrix metalloproteinase-1; $p=0,027$) и более высоким соотношением TIMP-1/MMP-1 (matrix metalloproteinase-1; $p=0,036$) у пациентов после АКШ. Кроме того, более высокие коэффициенты TIMP-1/MMP-1 через 24 ч после операции были выявлены у пациентов без ФП. Эти результаты свидетельствуют о том, что статины, модулируя активность металлопротеиназ, уменьшают ремоделирование миокарда предсердий, тем самым устраняя субстрат для ФП.

Таким образом, приведенные данные показывают, что применение статинов перед оперативными вмешательствами на сердце снижает у пациентов риск развития ФП. Это действие статинов реализуется посредством различных механизмов и эффектов. Однако необходимо отметить, что в соответствии с проведенными исследованиями, которые вошли в новые Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2010 г. при профилактике и лечении ФП после АКШ (табл.), антиаритмический эффект гиполипидемической терапии доказан только у статинов. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение эффективности статинов в профилактике ФП у пациентов с разным риском ее развития, при сочетании с другими противоаритмическими средствами, а также на определение наиболее эффективных доз.

Список литературы находится в редакции.

Таблица. Рекомендации ESC по профилактике и лечению ФП у больных после АКШ (W. Wijns et al., 2010)

Рекомендация после операции АКШ	Класс	Уровень
β -Адреноблокаторы для уменьшения случаев ФП	I	A
Соталол для уменьшения случаев ФП	IIa	A
Амиодарон для уменьшения случаев ФП	IIa	A
Статины для уменьшения случаев ФП	IIa	B
Кортикостероиды для уменьшения случаев ФП	IIb	B
Восстановление синусового ритма может повышать выживаемость	IIb	B
Абляция во время операции АКШ для купирования ФП может считаться эффективной процедурой	IIb	C