

# Статины при хронической сердечной недостаточности: за и против

**В настоящее время статины являются важным компонентом первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако вопрос о применении этих препаратов при хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается открытым в связи с противоречивыми данными, полученными в обсервационных и специально спланированных исследованиях с использованием разных статинов.**

Как сегодня интерпретируются данные, полученные при использовании статинов при ХСН, в каких ситуациях врач может сделать выбор в пользу этих препаратов — этим вопросам был посвящен доклад **руководителя отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Михаила Илларионовича Лутая.**

— Обсуждая сегодня вопросы влияния статинов на течение ХСН и прогноз пациентов, в первую очередь анализируют плейотропные эффекты этих препаратов, на которые можно рассчитывать при их использовании в лечении ХСН.

Однако известно, что статины обладают не только положительными, но и отрицательными плейотропными эффектами, которые гипотетически могут оказывать неблагоприятное влияние на течение ХСН.

В настоящее время обсуждаются следующие гипотезы неблагоприятного влияния статинов на ХСН:

— отрицательные эффекты, связанные со снижением уровня липопротеинов, которые являются естественными неспецифическими акцепторами эндотоксинов и обладают способностью связывать и нейтрализовать бактериальные липополисахариды, являющиеся мощными стимуляторами образования провоспалительных цитокинов и активаторами провоспалительных кардиодепрессивных цитокинов при ХСН;

— подавление синтеза мевалоновой кислоты и связанное с этим снижение уровня убихинона, который участвует в процессе образования АТФ и обладает антиоксидантными свойствами;

— снижение образования селенопротеинов, также связанное с подавлением синтеза мевалоновой кислоты и как следствие — усиление оксидативного стресса.

Существуют исследования, авторы которых пытались определить пороговые уровни общего холестерина (ХС) при оценке смертности у пациентов с ХСН и влияние снижения ХС ниже пороговых значений на уровень смертности таких больных. В работах Т. Ногвич и соавт. (2002) и М. Раухауса и соавт. (2001) показано, что при снижении ХС на 1 ммоль/л ниже пороговых уровней (4,9 и 5,2 ммоль/л соответственно) смертность у пациентов с ХСН возрастала на 25%. Однако эти исследования являются обсервационными и полученные результаты нельзя рассматривать как убедительные данные доказательной медицины.

Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы определить роль ХС как маркера или фактора риска, участвующего в патогенезе ХСН.

Обращаясь к положительным плейотропным эффектам статинов, мы найдем немало подтверждений их потенциального благоприятного влияния на течение ХСН.

Учитывая, что эндотелиальная дисфункция ассоциируется с повышенной смертностью у больных с ХСН, а ключевым фактором развития дисфункции эндотелия при этом заболевании является

снижение биодоступности NO, важным свойством статинов является способность увеличивать биодоступность и активность NO за счет стабилизации матричной РНК эндотелиальной NO-синтазы и других эффектов. Это, в свою очередь, обуславливает улучшение эндотелийзависимой вазомоторной функции сосудов.

Статины уменьшают неблагоприятные биологические эффекты ангиотензина II (в том числе — вазоконстрикторный), которые усиливаются в условиях активации ренин-ангиотензиновой системы при ХСН и при гиперхолестеринемии. Кроме того, статины влияют на активность симпатоадреналовой системы, что играет важную роль в замедлении декомпенсации при дилатационной кардиомиопатии.

К перечню положительных плейотропных эффектов статинов при сердечной недостаточности (СН) также следует добавить противовоспалительный эффект, реализуемый через Rho-семейство сигнальных молекул, поскольку СН сопровождается повышением уровня маркеров воспаления, что ассоциируется с прогрессированием заболевания и высокой смертностью. Замедление процессов апоптоза, антиагрегационный эффект, уменьшение процессов фиброза и гипертрофии миокарда за счет блокирования синтеза мевалоновой кислоты и ингибирования синтеза матричных металлопротеаз — все эти эффекты статинов также могут обуславливать положительное влияние на процессы, происходящие при СН.

В исследованиях с использованием внутрисосудистого ультразвукового датчика установлено, что статины замедляют прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и уменьшают объем атеросклеротической бляшки при применении в высоких дозах. Показано, что статины уменьшают зону некроза при инфаркте миокарда и выраженность повреждения миокарда при ангиопластике.

В клинических исследованиях статины улучшали сократительную функцию миокарда, уменьшали частоту возникновения мерцательной аритмии, являющейся независимым отрицательным прогностическим фактором у пациентов с ХСН. Назначение статинов пациентам с ХСН приводило к улучшению сократительной функции миокарда. Ретроспективные анализы многих исследований продемонстрировали влияние статинов на исход ХСН и прогноз пациентов.

Так, в исследовании PRAISE у пациентов с тяжелой ХСН (ФВ <30%), 73% которых имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), прием статинов (в 50% случаев — аторвастатина) способствовал улучшению выживаемости на 62%. Данный эффект не зависел от возраста и наличия сахарного диабета, а также от происхождения СН (ишемическая или неишемическая). В этом исследовании наиболее выраженное влияние терапии статинами на выживаемость отмечено у пациентов, характеризовавшихся более тяжелым течением ХСН (IV класс по NYHA).

Сведения о влиянии статинов на выживаемость пациентов с СН получены и

в недавних исследованиях. Так, по данным регистра Daunia Heart Failure, для пациентов с СН ишемического генеза, получавших статины, была характерна меньшая частота сердечно-сосудистых событий и лучшая выживаемость (Cotigale et al., 2011).

В исследовании, проведенном Gastelungrutia и соавт. в 2012 г., также показано, что применение статинов увеличивает выживаемость при СН.

К. Ramasubbu и соавт. (2008), в обзоре, включившем исследования в области применения статинов при ишемической и неишемической кардиомиопатии сделали вывод о наличии у статинов влияния на выживаемости таких больных.

Ретроспективный анализ результатов исследования TNT в подгруппе пациентов с СН показал, что у пациентов с СН увеличение дозы аторвастатина до 80 мг сопровождалось уменьшением частоты случаев госпитализации с симптомами СН.

Однако следует отметить большое количество противоречивых данных в области использования статинов при ХСН. В специально спланированных исследованиях, посвященных влиянию розувастатина на прогноз больных с ХСН, были получены отрицательные данные. Так, в исследованиях CORONA (пациенты с ишемической систолической СН) и GISSI-HF (больные с ишемической и неишемической СН) не выявлено преимуществ розувастатина, назначавшегося в дозе 10 мг/сут, перед плацебо в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений. В то же время метаанализ 17 рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что аторвастатин, в отличие от розувастатина, оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса левого желудочка и уровни мозговых натрийуретических пептидов (Takagi H., Umamoto T., 2012).

Эти данные заставляют задуматься о возможном влиянии молекулярных отличий статинов на их фармакологические и плейотропные эффекты. В частности, аторвастатин, обладающий липофильными свойствами, способен проникать в кардиомиоциты в отличие от гидрофильного розувастатина — этим, возможно, объясняются кардинальные эффекты аторвастатина. Однако в недавнем исследовании PEARL с липофильным питавастатином у пациентов с СН, принимавших этот препарат, не было отличий по частоте первичной конечной точки (госпитализация в связи с ухудшением СН и кардиальная смерть) по сравнению с группой плацебо (Takano H. et al., 2013). Интересно, что в этом исследовании в подгруппе пациентов с ФВ ≥30 отмечена несколько меньшая частота развития первичной конечной точки на фоне лечения питавастатином по сравнению с плацебо, тогда как у пациентов с ФВ <30%, принимавших этот препарат, напротив, наблюдалась тенденция к более частому ее достижению.

Таким образом, накопленные на сегодня данные в области применения статинов при ХСН имеют противоречивый характер, а гипотеза о зависимости



М.И. Лутай

плейотропных эффектов статинов от наличия у них липофильных свойств не подтверждена. В то же время пациенты с СН, в том числе — участвовавшие в исследованиях с применением статинов, представляют собой чрезвычайно разнородную группу больных, и нельзя отрицать наличия данных, свидетельствующих о положительных эффектах аторвастатина у определенных категорий больных с СН. Обсуждая этот вопрос, следует обратить внимание на результаты исследований, демонстрирующих благоприятное влияние аторвастатина (в дозе 80 мг/сут) на почечную функцию, особенно у пациентов, исходно имеющих заболевания почек (Shepherd J. et al., 2007). Розувастатин не обладает таким свойством, что еще раз подтверждает существование значительных отличий между различными представителями группы статинов в отношении плейотропных эффектов.

До получения в специально спланированных клинических исследованиях дополнительных результатов лечения статинами пациентов с ХСН вопрос об оптимальной тактике применения этих препаратов при этом заболевании остается нерешенным. Тем не менее в настоящее время высказывается точка зрения, согласно которой назначение статинов пациентам с ХСН в определенных ситуациях оправдано и не приводит к отрицательному результату, поскольку при этом можно рассчитывать на замедление прогрессирования атеросклеротического процесса и улучшение эндотелиальной функции.

Согласно рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины (2011) пациентам с СН, обусловленной ИБС, прием статинов следует продолжить, если они были рекомендованы ранее. Назначение статинов может быть инициировано в случаях возникновения острого коронарного синдрома в соответствии со стандартными показаниями. На мой взгляд, врач может решить вопрос в пользу назначения статинов пациентам с СН ишемического генеза I-II ФК и частично — больным с СН III ФК по NYHA, у которых преобладают коронарные симптомы, и в случаях дестабилизации состояния.

С учетом имеющихся данных об эффектах различных статинов у пациентов с СН целесообразным представляется назначение аторвастатина. Генерические препараты аторвастатина доступны для постоянного приема даже пациентам с ограниченными финансовыми возможностями, например, лицам пожилого возраста. На безопасность такого лечения можно рассчитывать при использовании качественных генериков, предпочтение при этом следует отдавать, на мой взгляд, препаратам, производимым известными европейскими компаниями. Например, препарат Аторис (KRKA) мы на протяжении нескольких лет используем в клинической практике и смогли убедиться в его эффективности и безопасности.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

