

# Статины – механизм действия и плеiotропные эффекты

Творогова М.Г.\* , Самойленко Е.Ю.\*\* , Наумов В.Г.\*\*

\*Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики

\*\*ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

**Медикаментозную коррекцию гиперлипидемии широко применяют в клинической практике для профилактики и лечения атеросклероза. Гиполипидемические препараты группы статинов являются препаратами выбора при коррекции атерогенных гиперлипидемий, значимым компонентом первичной и особенно вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Лабораторные исследования являются основным способом выявления нарушений показателей липид-транспортной системы, оценки эффективности их коррекции и выявления побочных эффектов при применении медикаментозной терапии. В статье представлены сведения о механизме гиполипидемического действия статинов, результаты проспективных исследований, отражающие значимость статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются данные о плеiotропном (преимущественно противовоспалительном) действии препаратов, вопросы неоднозначности их гиполипидемического действия, сведения о побочных эффектах.**

Использование методов лабораторной медицины является необходимой составляющей процессов диагностики и контроля за лечением многих заболеваний. Особую значимость названные методы приобретают при выявлении и коррекции заболеваний и патологических состояний, диагностика которых преимущественно основана на изменении лабораторных показателей (гормональные заболевания, нарушения свертывающей системы крови, патология углеводного обмена). К числу метаболических нарушений, диагностика которых основано главным образом на результатах лабораторных тестов, относятся гиперлипидемии. Лабораторные исследования являются основным способом выявления нарушений показателей липид-транспортной системы, оценки эффективности их коррекции и выявления побочных эффектов при применении медикаментозной терапии.

В настоящее время можно считать доказанным, что увеличение холестерина (ХС) в крови и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), а также снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) являются факторами риска атеросклероза. Роль гипертриглицеридемии как фактора риска развития ИБС до недавнего времени была спорной и не столь очевидной, как гиперхолестеринемии. Однако по результатам многочисленных эпидемиологических исследований последних лет получены убедительные доказательства, что повышенный уровень триглицеридов (ТГ) в плазме крови является независимым фактором развития и течения коронарного

атеросклероза. Роль повышенного уровня ТГ в развитии ИБС была оценена в проспективных исследованиях с применением методов многофакторного анализа, а также мета-анализа. По данным этих исследований было установлено, что гипертриглицеридемия повышает риск развития коронарного атеросклероза и его осложнений независимо от низкого уровня ХС ЛВП и других известных факторов риска ИБС.

В последние годы получены убедительные доказательства того, что гиполипидемическая терапия существенно снижает риск таких осложнений атеросклероза, как коронарная смерть, инфаркт миокарда, стенокардия и ишемический инсульт. Медикаментозную коррекцию гиперлипидемии (ГЛП) широко применяют в клинической практике для профилактики и лечения атеросклероза. Разработан целый спектр гиполипидемических препаратов разного механизма действия: ингибиторы синтеза холестерина (статины), анионообменные смолы, фибраты.

Статины, по сравнению с другими гиполипидемическими препаратами, обладают наиболее выраженным гипохолестеринемическим действием. Первые препараты этого класса (мевастатин и ловастатин) были выделены из культуры низших грибов; позднее был разработан полусинтетический препарат симвастатин и синтезирован флювастатин. В последнее десятилетие разработаны новые препараты этого класса – аторвастатин, правастатин, церивастатин, розувастатин.

### Гиполипидемическое действие статинов

При лечении статинами уровень ХС ЛНП снижается на 20–55%. Согласно данным клинических исследований, при применении всех статинов степень снижения ХС возрастает при увеличении дозы препарата. Гипохолестеринемическое действие статинов является дозозависимым и носит экспоненциальный характер. Каждое удвоение дозы препарата приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 6% (правило шести). Наряду с гипохолестеринемическим, статины также обладают умеренным (5–10%) или выраженным (15–30%) гипотриглицеридемическим действием. Данные о влиянии статинов на уровень ХС ЛВП противоречивы. Контролируемые исследования показали, что повышение ХС ЛВП при терапии флувастатином может составить до 20%, симвастатином до 15%, ловастатином и правастатином до 10%, в то время как аторвастатин может даже снижать уровень ХС ЛВП. Существует гипотеза, что «сильные» статины, более эффективные в отношении снижения ХС ЛНП, оказывают менее выраженное влияние на концентрацию ХС ЛВП.

Статины обладают сходством в строении с гидроксиметилглутарил коэнзимом А (ГМГ-КоА) – субстратом ГМГ-КоА редуктазы, ключевого фермента биосинтеза ХС, осуществляющего превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Гипохолестеринемическое действие статинов основано на их способности конкурентно ингибировать активность ГМГ-КоА редуктазы, ингибирование является обратимым и дозо-зависимым. Обусловленное статинами снижение активности ГМГ-КоА редуктазы вызывает уменьшение внутриклеточного пула ХС, что приводит к возрастанию числа рецепторов к ЛНП на мембране гепатоцитов и влечет за собой увеличение захвата частиц ЛНП, основных переносчиков ХС в кровяном русле. Описанный механизм действия статинов не объясняет снижение ТГ и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и неоднозначность сведений об изменении липидного состава ЛП при применении этих препаратов. Для объяснения гипотриглицеридемического действия статинов предполагают два механизма: 1) ингибирование синтеза ХС может нарушать синтез и секрецию частиц ЛОНП, которые являются основной транспортной формой эндогенных ТГ; 2) повышение экспрессии рецепторов к ЛНП (В-, Е-рецепторы), обусловленное влиянием статинов, приводит к увеличению рецепторного захвата не только ЛНП, но и ЛОНП и их ремнантов, что вызывает снижение уровня ТГ. Данные литературы свидетельствуют, что увеличение рецепторного захвата частиц ЛНП

вследствие возрастания числа ЛНП-рецепторов является не единственным механизмом гиполипидемического действия статинов.

Статины различаются по фармакологическим свойствам. Время достижения максимальной концентрации в крови для статинов варьирует от 1 до 4 часов. В эксперименте на животных максимальная концентрация статинов обнаружена в печени (40–80%), а также в ткани желудка и тонкого кишечника, следовые количества найдены в цереброспинальной жидкости. Период полураспада у симвастатина (15,5 час.) значительно больше, чем у флувастатина (30 мин.), в другом исследовании этот показатель сходен для названных препаратов.

Впервые эффективность статинов при вторичной профилактике ИБС изучена в проспективном рандомизированном исследовании 4S, продолжавшемся более 5 лет. В исследовании приняли участие 4444 больных ИБС от 35 до 70 лет, с уровнем ХС более 214 мг/дл. Исследование показало, что статины эффективно улучшают прогноз больных ИБС, независимо от возрастной группы, снижая не только сердечно-сосудистую, но и общую смертность, а также способны замедлять прогрессирование атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

В дальнейшем эти данные подтвердились и в ряде других крупномасштабных исследований. В исследовании CARE участвовало 4159 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в возрасте от 21 до 75 лет, с уровнем ХС менее 6,2 ммоль/л и умеренным уровнем ХС ЛНП (3,0–4,5 ммоль/л). В течение 5 лет эти больные принимали правастатин 40 мг/сут или плацебо. Среднее снижение содержания ХС ЛНП у пациентов, получавших препарат, составило 28%, что сопровождалось достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности и нефатальных инфарктов на 24%, необходимости в операциях АКШ и ТБКА на 27%, инсультов на 31%.

В исследовании HPS – самом крупном исследовании последнего времени, в котором участвовало 20536 пациентов, больные были разделены на 2 группы: получавших симвастатин и плацебо. Прием симвастатина в дозе 40 мг в сутки в течение 5 лет позволил достоверно снизить сердечно-сосудистую смертность на 17%, общий риск сердечно-сосудистых осложнений на 24% и общую смертность на 13%. Впервые было показано, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л связано со снижением общей смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике ИБС и это не зависит от степени снижения ХС ЛНП и исходных показателей липидного спектра, а также возраста и пола.

### Противовоспалительное действие статинов

Доказанное в больших клинических исследованиях снижение риска заболевания ИБС, числа осложнений, риска смерти, потребности в госпитализации и хирургических вмешательствах привело к существенному расширению показаний к активному назначению статинов. В настоящее время в большинстве развитых стран статины рекомендовано назначать всем лицам с гиперхолестеринемией при неэффективности диетотерапии, а также в раннем госпитальном периоде при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда.

Расширение применения статинов связано не только с их активным гиполипидемическим действием, но и с наличием множества плейотропных (pleiwn (греч.) – более, тгoρoς – направление) эффектов, зачастую не связанных с гиполипидемическим действием. К таким эффектам статинов относят их влияние на факторы воспаления, показатели системы гемостаза, функцию эндотелия. Внимание исследователей и клиницистов в настоящее время в наибольшей степени привлекает противовоспалительное действие статинов.

В течение последнего десятилетия стало очевидным, что воспалительный процесс, характеризующийся активацией и пролиферацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток с образованием большого количества провоспалительных медиаторов, играет важную роль в развитии атеросклероза. Повреждение эндотелия вызывает экспрессию клеточных молекул адгезии и продукцию биологически активных соединений, регулирующих хемотаксис, адгезию и скопление нейтрофильных лейкоцитов в месте повреждения сосудистой стенки. Инfiltrация иммунокомпетентных клеток в зоне повреждения способствует развитию оксидативного стресса, при этом более интенсивно происходит окисление ЛНП, выделение цитокинов, соединений с митогенной активностью и активных соединений кислорода, которые стимулируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Активированные лейкоциты выделяют цитокины, способствующие развитию системного и местного воспалительного ответа и повышению активности свертывающей системы крови, активации тромбоцитов и повышению образования тромбина, т.е. стимулируют тромбообразование.

Системная воспалительная реакция или острофазный ответ в настоящее время рассматривается как один из наиболее значимых механизмов патогенеза хронических и острых сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. При атеросклерозе отмечается изменение спектра белков крови, характеризующееся повышенным уровнем

ряда клеточных и гуморальных факторов. К числу таких факторов, признанных в качестве маркеров воспаления, следует отнести С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины и фибриноген.

Среди широкого спектра биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки активности воспаления, особое значение придают СРБ, относящемуся к белкам острой фазы (БОФ) воспаления и являющимся одним из хорошо изученных ее маркеров. Синтез СРБ, как и многих других БОФ, происходит в печени. Установлено, что основным фактором, инициирующим синтез СРБ в гепатоцитах, являются цитокины, прежде всего интерлейкин-6 (ИЛ-6) а также ИЛ-1, фактор некроза опухоли и др. Провоспалительные цитокины синтезируются различными клетками – фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, однако их основными источниками считаются активированные макрофаги и Т-лимфоциты. У больных атеросклерозом и многими воспалительными заболеваниями отмечена высокозначимая положительная корреляция между уровнями ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови. В свою очередь предполагается, что сам ИЛ-6 может иметь патогенетическое значение в развитии атеросклероза и его осложнений.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований выявляется тесная связь между уровнем СРБ и риском сердечно-сосудистых осложнений у больных с ранее установленным диагнозом ИБС. Несмотря на достаточное количество установленных фактов ассоциативной связи СРБ с риском сердечно-сосудистых заболеваний, путь реализации подобного влияния до сих пор остается невыясненным.

Результаты нескольких проспективных популяционных исследований, в которые были включены лица разных возрастных групп, свидетельствуют, что повышение уровня СРБ более 3 мг/л является фактором риска развития сосудистых осложнений атеросклероза (ИМ, инсульта, поражения периферических сосудов) причем ценность этого параметра не уступает, а в некоторых случаях и превосходит значимость традиционных факторов риска – таких как ХС, ХС ЛНП и других. Мета-анализ результатов проспективных исследований, в которых в течение 6 лет были изучены 1053 случая нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС показал, что у пациентов с уровнем СРБ в плазме более 2,4 мг/л наблюдается почти двукратное увеличение риска последующего развития сосудистых осложнений в сравнении с лицами, у которых уровень СРБ плазмы не превышал такового в общей популяции (менее 1 мг/л).

Неблагоприятное прогностическое значение повышенных уровней СРБ в отношении развития сердечно-сосудистых и некоторых эндокринных заболеваний (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, стенозирующий атеросклероз периферических артерий, сахарный диабет 2 типа) и их осложнений можно считать доказанным в ходе проспективных наблюдений. В одном из крупных исследований Women Health Study с участием 28000 практически здоровых женщин, где оценивалась частота возникновения нефатального инфаркта миокарда, мозгового инсульта, ситуаций, потребовавших эндоваскулярных методов лечения, или смертельных случаев в течение 8 лет, выявлена большая прогностическая ценность динамики уровня СРБ для первичной профилактики ИБС, чем изменений ХС ЛНП. Необходимость снижения СРБ демонстрируют результаты исследований PROVE-IT TIMI 22 и REVERSAL, в которых при равном достижении целевого уровня ХС ЛНП при терапии статинами, больные с низкими значениями СРБ имели лучшие исходы после инфаркта миокарда или меньшую степень прогрессирования атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования.

Полученные данные послужили основанием для поиска медикаментозного влияния на уровень СРБ, как на неблагоприятный предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Самыми перспективными и активно изучаемыми препаратами в этой области являются статины. Известно, что ЛНП, обладающие потенциально токсическими свойствами, могут способствовать возникновению клеточных провоспалительных реакций *in situ*. Следовательно снижение уровня ХС ЛНП, т.е. гиполипидемическое действие статинов может само по себе способствовать проявлению плейотропных эффектов. Однако точный механизм снижения СРБ под влиянием статинов пока не раскрыт, хотя известно, что статины способствуют ослаблению экспрессии семейства интерлейкинов ИЛ-1 (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), обладающих провоспалительной активностью.

Данные исследований, имеющихся к настоящему времени, не оставляют сомнений в наличии у статинов противовоспалительных эффектов. Снижение СРБ при лечении статинами доказано результатами крупных исследований в отношении ловастатина, правастатина, аторвастатина, а также симвастатина и розувастатина. Так, в исследовании PRINCE по изучению влияния правастатина в дозе 40 мг/сут у 1200 больных со стабильной ИБС в течение 24 недель показали достоверное снижение уровня СРБ в среднем на 15% уже к 12-й неделе лечения, тогда как в группе плацебо изменения концентрации СРБ

не отмечалось, причем подобное изменение уровня СРБ было независимым по отношению к изменению ХС ЛНП. Анализ данных исследования Air Force/TexCAPS позволил утверждать, что назначение статинов (ловастатин) больным с повышенным уровнем СРБ приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений, даже при исходно нормальном значении липидов.

#### **Некоторые проблемы применения статинов**

В настоящее время статины являются наиболее эффективными препаратами для снижения уровня ХС. Тем не менее, во многих исследованиях при применении статинов отмечают отсутствие гиполипидемического эффекта у части пациентов. Широкое распространение статинов в клинике вызывает несомненный интерес к причинам неоднозначности их гиполипидемического действия, однако данные литературы о причинах индивидуальной вариабельности эффективности статинов противоречивы. Индивидуальные различия гипохолестеринемического действия статинов отмечены как при краткосрочном (12–18 нед.), так и при длительном (5 лет) применении препаратов. Причины этих различий до конца не ясны. Так, зависимость ответа от типа мутации ЛНП-рецептора и изоформы апоЕ не нашла подтверждений в других исследованиях. Данные о взаимосвязи между исходными уровнями ХС сыворотки крови и ХС ЛНП и степенью снижения этих параметров при лечении статинами также противоречивы. Показано, что эффективность симвастатина не зависит от пола, возраста и индекса массы тела пациента, также имеются и данные о более выраженном гиполипидемическом действии симвастатина у мужчин и флювастатина у пожилых женщин.

Несмотря на многолетнее применение гиполипидемической терапии, критерии индивидуального подбора препарата для пациента носят весьма общий характер. При выборе медикаментозной коррекции ГЛП обычно учитывают уровень ХС в сыворотке крови и тип ГЛП по классификации Фредриксона. Анализ результатов многих программ по медикаментозной коррекции ГЛП показывает, что при таком подборе эффективность одного и того же препарата зачастую значительно варьирует даже в пределах групп пациентов, не отличающихся по клинической характеристике, исходному уровню липидов и типу ГЛП.

Противовоспалительное действие статинов, убедительно показанное в отношении снижения СРБ, значительно менее выявлено в отношении других БОФ. При ретроспективном анализе крупных контролируемых исследований статистически достоверной связи

между уровнем фибриногена и снижением количества неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений при лечении статинами получено не было. В нескольких исследованиях получены указания на то, что статины снижают уровень фибриногена у пациентов лишь с очень высоким уровнем этого белка. В контролируемых клинических исследованиях при терапии статинами снижение фибриногена в среднем составляло от 2 до 10% и было статистически недостоверным.

В некоторых исследованиях на фоне приема статинов было обнаружено разнонаправленное изменение СРБ. По данным Stranberg и соавт., у 66 пациентов с ГЛП на фоне терапии аторвастатином или симвастатином в дозе 20 мг в сутки в течение 4 месяцев выявлено повышение уровня СРБ более чем в одной трети наблюдений, хотя среднее значение белка достоверно снизилось. В исследовании Kluft и соавт. при лечении симвастатином в дозе 20 мг в течение одного года у 45 больных с семейной гиперхолестеринемией отмечено незначительное снижение уровня СРБ, а у 19 больных (42%) зарегистрировано его повышение.

Статины, как и любые медикаментозные препараты, имеют противопоказания и побочные эффекты. К последним относятся увеличение активности ферментов печени

(АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы) и билирубина, наблюдаемое у 1–2% пациентов, как правило, без изменений функции печени. Более часто отмечают увеличение активности креатинкиназы (изоформа ММ-КК), сопровождаемое миалгией, а в некоторых случаях – миопатией, рабдомиолизом с развитием почечной недостаточности. Риск развития опасных осложнений возрастает при комбинации двух классов гиполипидемических препаратов – статинов и фибратов. После регистрации 30 случаев рабдомиолиза со смертельным исходом у пациентов, принимавших церивастатин и гемфиброзил, препарат церивастатин запрещен к применению в США.

В настоящее время статины являются препаратом выбора при коррекции атерогенных ГЛП, значимым компонентом первичной и особенно вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия статинами, целенаправленно воздействующая на одно из звеньев заболевания (ГЛП), одновременно оказывает положительное влияние и на другие его компоненты, т.е. направлена на всю совокупность факторов, отрицательная роль которых в развитии атеросклероза является доказанной, и тем самым способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.\*

\* Список литературы находится в редакции