

Оптимизация гемостазиологических показателей под влиянием терапии статинами у больных ишемической болезнью сердца

О. А. Рубаненко, Н. А. Кириченко, О. В. Фатенков
ГБОУ ВПО «СамГМУ Минздрава России», Самара

Абстракт

Цель. Оценить влияние статинов на гемостазиологические показатели у больных ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В исследование включено 168 пациентов с ишемической болезнью сердца в возрасте $56,7 \pm 4,3$ года. Проводилась оценка состояния системы гемостаза (фибриноген, D-димер, время начала АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов) и функции эндотелия (фактор Виллебранда) на фоне терапии статинами.

Результаты. Выявлено, что симвастатин в дозе 40 мг/сут, аторвастатин в средней дозе 55 мг/сут и розувастатин в дозе 20 мг/сут снижают уровень фактора Виллебранда и фибриногена через 24 недели ($p < 0,05$). Симвастатин не оказывает значимого влияния на концентрацию D-димера, аторвастатин и розувастатин приводят к статистически достоверному уменьшению данного показателя. Назначение розувастатина сопровождается удлинением времени начала АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$) в ходе 24-недельной терапии.

Заключение. Применение статинов у больных ишемической болезнью сердца в течение 24 недель приводит к уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции и тромбогенного потенциала крови.

Ключевые слова: гемостаз, ишемическая болезнь сердца, статины.

Optimization of hemostasis indicators under the influence of statin therapy in patients with ischemic heart diseases

O. A. Rubanenko, N. A. Kirichenko, O. V. Fatenkov
Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Purpose. To evaluate the influence of statin therapy on hemostatic indicators in patients with coronary heart disease.

Methods. 168 patients with ischemic heart disease (mean age 56.7 ± 4.3 years) were included. We evaluated hemostatic parameters (fibrinogen, D-dimer, interval beginning of ADP-induced platelet aggregation) and endothelial function (von Willebrand factor).

Results. The 24 weeks period of simvastatin 40 mg daily, atorvastatin 55 mg daily and rosuvastatin 20 mg daily reduces of von Willebrand factor and fibrinogen levels ($p < 0.05$). Simvastatin had no significant effect on D-dimer concentration while atorvastatin and rosuvastatin therapy resulted in decreasing of this indicator. Rosuvastatin increases interval to the beginning of ADP-induced platelet aggregation ($p < 0.05$) during 24 weeks.

Conclusion. Long term statin therapy reduces the severity of endothelial dysfunction and thrombogenic potential of the blood.

Keywords: coagulation, ischemic heart disease, statins.

Введение

Наряду с гипополидеммическим действием в последние годы в процессе использования статинов обнаружено множество новых терапевтических свойств, получивших название плеiotропных [1, 2]. К этим эффектам в первую очередь относится влияние данных препаратов на функцию эндотелия. Несмотря на достаточно большое количество исследований по данной проблеме, они часто носят противоречивый характер. Особенно это касается влияния статинов на лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции, к которым относится фактор Виллебранда (фВ). В то время как часть исследований указывает на снижение уровня показателя на фоне терапии статинами [3, 4], другие авторы приводят данные об отсутствии изменения или даже повышении уровня фВ в ходе лечения [5–7].

Актуальным представляется изучение вопроса о влиянии статинов на маркеры активации свертывания крови, к которым относится D-димер. Относительно влияния статинов на данный показатель в литературе имеются разноречивые данные. По сведениям одних авторов, терапия статинами приводит к повышению уровня D-димера [8], в то время как другие исследователи утверждают, что уровень D-димера изменяется недостоверно на фоне терапии [9–11]. Показано снижение уровня D-димера при лечении статинами [12].

Традиционно большое внимание различных исследователей уделяется изучению влияния статинов на уровень фибриногена как маркера воспалительного процесса, а также маркера риска развития артериальных тромбозов. Так, по данным ряда авторов, терапия симвастатином не приводила к достоверному уменьшению уровня фибриногена, а назначение аторвастатина сопровождалось увеличением этого показателя [13]. По мнению Kadikoylu G. et al. (2003) симвастатин в дозе 10–20 мг снижал уровень фибриногена, в то время как аторвастатин в дозе 10–20 мг изменял его уровень статистически недостоверно [14]. Walter T. et al. (2010) указывают на то, что прием аторвастатина в средней дозе 30 мг в день не приводит к достоверному уменьшению уровня фибриногена [9].

Цель

Оценить влияние статинов на гемостазиологические показатели у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Пациенты и методы исследования

В исследование включено 168 пациентов с ИБС, средний возраст которых составил $54,7 \pm 4,3$ года.

Критерии включения: документированная ИБС (стабильная стенокардия напряжения),

подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст старше 70 лет, пациенты с тромбоемболией легочной артерии, пороками сердца в стадии декомпенсации, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, тяжелой сердечной недостаточностью (хроническая сердечная недостаточность III стадии, IV ФК по классификации NYHA), почечной и печеночной недостаточностью, коагулопатией, имеющие психические заболевания.

Для оценки состояния системы гемостаза проводилось определение протромбинового времени по А. Quick с расчетом протромбинового индекса (ПТИ) и международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с использованием набора «АПТВ-тест» фирмы «Технология-Стандарт», тромбинового времени (ТВ) с использованием набора «Тромбо-тест» фирмы «Технология-Стандарт», определение уровня фибриногена по Clauss, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ-ИАТ) по А.С. Шитиковой, D-димера с использованием набора D-Dimer Test фирмы Roche Diagnostics, фВ – с использованием набора STA LIATEST vWF фирмы Roche Diagnostics.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами непараметрической статистики при неподчинении показателей закону нормального распределения. Среди методов непараметрической статистики использован критерий Вилкоксона.

Результаты

В зависимости от уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), общего холестерина (ОХ) и проводимого лечения пациенты разделены на три группы:

I группа – пациенты с оптимальным уровнем ОХ ($< 5,0$ ммоль/л) и ХС ЛНП ($< 3,0$ ммоль/л), получающие симвастатин (Зокор, MSD) в дозе 40 мг/сутки;

II группа – пациенты с умеренно повышенным уровнем ОХ (5,0–5,9 ммоль/л) и ХС ЛНП (3,0–3,9 ммоль/л), получающие аторвастатин (Липримар, Pfizer) в средней дозе 55 мг/сутки;

III группа – пациенты с высоким уровнем ОХ ($\geq 6,0$ ммоль/л) и ХС ЛНП ($\geq 4,0$ ммоль/л), получающие розувастатин (Крестор, Astra Zeneka) в дозе 20 мг/сут.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Оценка эффективности гипополидеммической терапии оценивалась через 24 недели наблюдения. До лечения у пациентов I, II и III группы только фВ и D-димер превышали нормативные значения. В ходе терапии наблюдалось недостоверное изме-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	I	II	III
Количество больных	53	55	60
Мужчины	33 (62 %)	24 (44 %)	30 (50 %)
Женщины	20 (38 %)	31 (56 %)	30 (50 %)
Средний возраст, лет	56,3 ± 4,2	55,5 ± 3,6	53,1 ± 3,9
Курение	11 (21 %)	16 (30 %)	25 (41 %)
Ожирение	22 (42 %)	19 (35 %)	25 (41 %)
Гипертоническая болезнь	36 (67 %)	43 (78 %)	49 (82 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	7 (8 %)	14 (26 %)	8 (14 %)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	7 (13 %)	3 (5 %)	9 (15 %)
ОНМК в анамнезе	2 (4 %)	3 (5 %)	–
Количество пациентов с ХСН	35 (67 %)	43 (78 %)	46 (77 %)
Средний балл по ШОКС	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,4	2,9 ± 0,2
Нарушения ритма	3э/6фп (17 %)	3э (5 %)	10э/6фп (27 %)
Сахарный диабет	4 (7 %)	2 (2 %)	5 (9 %)
Реконструктивная операция на артериях БЦС	–	5 (9 %)	14 (23 %)

Примечание: фп – фибрилляция предсердий; э – экстрасистолия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ШОКС – шкала оценки клинического состояния при ХСН; БЦС – брахиоцефальный ствол.

нение показателей ПТИ, МНО, АЧТВ, ТВ.

Через 24 недели лечения симвастатином уровень фибриногена снизился на 16 % ($p < 0,001$), уровень фВ снизился на 32 % ($p < 0,001$), уровень D-димера достоверно уменьшился на 14 % ($p = 0,1$), время начала АДФ-ИАТ увеличилось на 8,4 % ($p = 0,06$).

Через 24 недели лечения аторвастатином уровень фибриногена снизился на 19 % ($p < 0,001$), уровень фВ снизился на 30 % ($p < 0,001$), уровень D-димера уменьшился на 30 % ($p = 0,005$), время начала АДФ-ИАТ увеличилось на 12 % ($p = 0,001$).

Через 24 недели терапии розувастатином уровень фибриногена снизился на 20 % ($p = 0,001$), уровень фВ снизился на 34 % ($p < 0,001$), уровень D-димера уменьшился на 22 % ($p = 0,03$), время начала АДФ-ИАТ увеличилось на 17 % ($p = ,001$).

Данные представлены в табл. 2.

Обсуждение

В настоящей работе изучено влияние статинов на уровень фВ. В исследовании показано, что симвастатин в дозе 40 мг/сут, аторвастатин в сред-

ней дозе 55 мг/сут и розувастатин в дозе 20 мг/сут достоверно снижают уровень фВ через 24 недели.

Наши сведения согласуются с данными о том, что терапия статинами приводит к достоверному снижению уровня фВ и, следовательно, к улучшению функции эндотелия за счет уменьшения выработки прокоагулянтных веществ. Это приводит, в свою очередь, к уменьшению адгезии и агрегации тромбоцитов и, следовательно, к уменьшению тромбогенного потенциала крови [3, 4, 15].

В нашем исследовании проведена оценка влияния различных статинов на уровень D-димера через 24 недели терапии. Полученные сведения подтверждаются другими работами [16] об отсутствии значимого влияния симвастатина на уровень D-димера и данными Van de Ree M. A. et al. (2003), где назначение аторвастатина приводит к снижению уровня D-димера [17]. В результате проведенного анализа баз данных MedLine и PubMed не было найдено исследований, посвященных влиянию розувастатина на уровень D-димера у больных ИБС.

Учитывая, что уровень D-димера в плазме крови указывает на повышенную интенсивность про-

Таблица 2. Динамика показателей системы гемостаза у пациентов с ИБС

Показатели	I		II		III	
	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.	До лечения	Через 24 нед.
ПТИ, %	110 ± 7,6	101,4 ± 8,7	108,3 ± 9,6	97,5 ± 6,9	110,1 ± 6,6	100,9 ± 9,7
МНО	0,95 ± 0,04	1,0 ± 0,07	0,96 ± 0,06	1,02 ± 0,06	0,95 ± 0,04	1,01 ± 0,08
АЧТВ, сек.	35,1 ± 4,2	36,7 ± 3,8	35,1 ± 4	35,6 ± 3,6	34,2 ± 4	35,9 ± 2,4
ТВ, сек.	17,1 ± 2	18,1 ± 2	17,3 ± 2	18,2 ± 1,9	17,7 ± 2,1	18,4 ± 1,5
Фибриноген, г/л	3,8 ± 0,4	3,2 ± 0,31*	3,84 ± 0,36	3,11 ± 0,34*	3,94 ± 1,0	3,15 ± 0,5*
фВ, %	140,6 ± 15,1	95,7 ± 15,3*	143,1 ± 17,2	100,8 ± 11,5*	146 ± 20	97 ± 15,5*
D-димер, µг/мл	0,93 ± 0,6	0,8 ± 0,77	1,14 ± 0,7	0,8 ± 0,6*	1,22 ± 0,9	0,95 ± 0,8*
АДФ-ИАТ, сек.	13,1 ± 1,4	14,3 ± 1,6	13,3 ± 1,7	15,1 ± 1,1	13,6 ± 3,0	16,4 ± 2,1*

Примечание: * $p < 0,05$; ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ – тромбиновое время; фВ – фактор Виллебранда; АДФ-ИАТ – АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов.

цессов образования и разрушения фибриновых сгустков, повышение данного показателя, наблюдаемое у больных ИБС, обусловлено активацией системы фибринолиза в ответ на внутрисосудистую активацию системы свертывания крови. Следовательно, снижение уровня D-димера на фоне терапии аторвастатином и розувастатином может свидетельствовать о влиянии данных препаратов на уровень фибрина.

На фоне терапии статинами наблюдалось достоверное снижение уровня фибриногена через 24 недели. Данные нашей работы согласуются с исследованием Ялымова А.А. (2007) о положительном влиянии аторвастатина на уровень фибриногена [18], Kadikoylu G. et al. (2003) об уменьшении уровня фибриногена под влиянием симвастатина [14] и с результатами Milionis H.J. et al. (2003) о снижении показателя под действием розувастатина [19]. Достоверное изменение уровня фибриногена под влиянием статинов будет обуславливать снижение риска развития тромбозов и снижения эндогенного воспаления. Также необходимо отметить, что во всех группах пациентов уровень фибриногена не выходил за пределы нормативных значений, следовательно, указанные изменения можно рассматривать как положительную тенденцию.

В ряде источников указывается отсутствие влияния симвастатина [20] и аторвастатина [21] на АДФ-ИАТ. Исследователи T. Tekten et al.

(2004) выявили достоверное снижение АДФ-индуцированной агрегации под влиянием терапии аторвастатином в дозе 10 мг в сутки в течение 2 месяцев [22].

В нашей работе назначение розувастатина сопровождалось удлинением времени начала АДФ-ИАТ, что подтверждается результатами других авторов. Так, показано, что аторвастатин уменьшает спонтанную и АДФ-ИАТ. Антиагрегационное действие статина может реализовываться через снижение содержания общего холестерина в мембранах тромбоцитов, повышение в тромбоцитах активности фермента NO-синтетазы и благодаря его антиоксидантному действию. Аторвастатин обладает антитромботическими и профибринолитическими свойствами, предотвращая тромбообразование путем снижения активности VII фактора коагуляции и ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа (Бубнова М.Г., 2004) [23].

Выводы

Применение статинов у больных ИБС в течение 24 недель приводит к уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции и тромбогенного потенциала крови.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Liao JK. *Clinical implications for statin pleiotropy*. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16(6):624-9.
2. Sorrentino S, Landmesser U. *Nonlipid - lowering Effects of Statins*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2005;7(6):459-66.
3. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schmitt A, Ripplin G, Hafner G, Treude R, Othman H, Hofmann KP, Meyer J; AtheroGene Investigators. *Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease*. *Am J Cardiol*. 2002;89(8):901-8.
4. Tekin A, Tekin G, Gzelsoy D, Kaya A, Grel CV, Yigit Z, Ulutin T. *Effects of atorvastatin (10 mg) on hemostatic and inflammatory parameters in hyperlipidemic patients with angiographically proven coronary artery disease*. *Am J Cardiol*. 2004;94(2):206-9.
5. Mulder DJ, van Haelst PL, Wobbes MH, Gans RO, Zijlstra F, May JF, Smit AJ, Tervaert JW, van Doormaal JJ. *The effect of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy on markers of inflammatory and oxidative stress*. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(2):91-7.
6. Stogowska-Nikiciuk B, Mayszko J, Mayszko JS, Paulak K, Myliwiec M. *The influence of simvastatin on hsCRP and some parameters of hemostasis in patients with ischemic heart disease*. *Przegl Lek*. 2008;65(2):68-72.
7. Kostakou P, Kolovou G, Anagnostopoulou K, Theodoridis T, Galea V, Mibas C, Christopoulou-Cokkinou V, Cokkinos DV. *Efficacy of simvastatin or ezetimibe on tissue factor, von Willebrand's factor and C-reactive protein in patients with hypercholesterolemia*. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(1):26-32.
8. Seljeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H. *Improved fibrinolysis after 1-year treatment with HMG CoA reductase inhibitors in patients with coronary heart disease*. *Thromb Res*. 2002;105(4):285-90.
9. Walter T, Szabo S, Suselbeck T, Borggreffe M, Lang S, Swoboda S, Hoffmeister HM, Dempfle CE. *Effect of atorvastatin on haemostasis, fibrinolysis and inflammation in normocholesterolaemic patients with coronary artery disease: a post hoc analysis of data from a prospective, randomized, double-blind study*. *Clin Drug Investig*. 2010;30(7):453-60.
10. Bolaman Z, Kadikoylu G, Ozgel N, Yenisey C. *Effects of atorvastatin on coagulation parameters and homocysteine in patients with primary hypercholesterolemia*. *J Natl Med Assoc*. 2006;98(8):1273-7.
11. Trifiletti A, Lasco A, Scamardi R, Pizzoleo MA, Gaudio A, La Rocca R, Morini E, Frisina N. *Long-term hemostatic effects of cholesterol-lowering therapy with atorvastatin*. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(2):84-7.
12. Squizzato A, Romualdi E, Ageno W. *Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4:1925-7.
13. Broncel M, Marczyk I, Chojnowska-Jezierska J, Michalska M, Sikora J, Kostka B. *The comparison of simvastatin and atorvastatin effects on hemostatic parameters in patients with hyperlipidemia type II*. *Pol Merkuri Lekarski*. 2005;18(106):380-4.
14. Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Bolaman Z. *Hemostatic effects of atorvastatin versus simvastatin*. *Ann Pharmacother*. 2003;37(4):478-84.
15. Horvath B, Marton Z, Alexy T, Kesmarky G, Toth K, Szapary L. *Short-term effects of atorvastatin on haemoreologic parameters, platelet aggregation and endothelium dysfunction in patients with hypercholesterolemia*. *Eur Heart J*. 2004;25(1):96.
16. Joukbadar C, Klein N, Prinz M, Schrolnberger C, Vukovich T, Wolzt M, Schmetterer L, Dorner GT. *Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia*. *Thromb Haemost*. 2001;85(1):47-51.
17. Van De Ree MA, De Maat MP, Kluft C, Meinders AE, Princen HM, Huisman MV; DALI Study Group. *Decrease of hemostatic cardiovascular risk factors by aggressive vs. conventional atorvastatin treatment in patients with Type 2 diabetes mellitus*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(8):1753-7.
18. Jalymov AA, Shehjan GG, Byl'eva AA, Zadionchenko VS. *Lipid and nonlipid effects of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome*. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;7. Russian (Ялымов АА, Шехян ГГ, Быльева АА, Задюченко ВС. Липидные и нелипидные эффекты аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;7).
19. Milionis HJ, Rizos E, Kostapanos M, Filippatos TD, Gazi IF, Ganotakis ES, Goudevenos J, Mikhailidis DP, Elisaf MS. *Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of Atorvastatin and Rosuvastatin (the ATOROS study)*. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1123-31.
20. Doncheva NI, Nikolov KV, Vassileva DP. *Lipid-modifying and pleiotropic effects of gemfibrozil, simvastatin and pravastatin in patients with dyslipidemia*. *Folia Med (Plovdiv)*. 2006;48(3-4):56-61.

21. Castaco G, Fernández L, Mas R, Illnait J, Mesa M, Fernández JC. Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation in patients with dyslipidaemia and type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig.* 2003;23(10):639-50.
 22. Tekten T, Ceyhan C, Ercan E, Onbasili AO, Turkoglu C. The effect of atorvastatin on platelet function in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2004;59 (3):311-5.
 23. Bubnova MG. Atorvastatin: hypolipidaemic activity, pleiotropic properties and effectiveness in the prevention of atherosclerosis and coronary heart disease. *Kardiologiya.* 2004;8:96-104. Russian (Бубнова МГ. Аторвастатин: гиполлипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца. *Кардиология.* 2004;8:96-104).
-