



УДК 616.12-008.46:615.032

СТАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.А. Камышникова¹
О.А. Ефремова²

¹МУЗ «Городская
поликлиника № 2», г. Белгород

²Белгородский государственный
университет

e-mail: ludmila__kam@mail.ru

Представлен обзор современных данных о роли статинов в лечении хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, статины.

Проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН) в последние годы уделяется большое внимание, что связано с неуклонным ростом заболеваемости и высоким уровнем смертности населения. В настоящее время наиболее значимыми факторами риска этой патологии считаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение и сахарный диабет, которые, к тому же, имеют тенденцию к сочетанию [1].

В настоящее время статины (ингибиторы ГМГ–КоА–редуктазы) являются неотъемлемым компонентом в первичной и вторичной профилактике сердечно–сосудистых заболеваний. Однако данные по их эффективности и безопасности при хронической сердечной недостаточности противоречивы и требуют уточнения, поскольку больные ХСН систематически исключались из большинства крупномасштабных исследований со статинами [2, 3]. Несмотря на то, что до последнего времени проводились лишь небольшие и неконтролируемые исследования по использованию статинов у пациентов с ХСН, в зарубежной литературе обсуждаются теоретические предположения и экспериментальные данные, не позволяющие исключить возможность их отрицательного действия. Так, в ряде исследований отмечено, что у больных ХСН, в отличие от ишемической болезни сердца (ИБС), высокий уровень холестерина (ХС) ассоциируется с более благоприятным течением заболевания [4].

По данным Фрамингемского исследования, дислипидемия является фактором риска развития ХСН, что подтверждается данными и других исследований [3]. Препараты группы статинов понижают в среднем уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 20–60%, триглицеридов на 10–20%, уровень ХС ЛПВП повышают на 5–15%. Длительное (не менее 5 лет) применение статинов уменьшает частоту осложнений от ИБС и других сердечно–сосудистых заболеваний на 25–40%. Гиполипидемический эффект при назначении статинов наступает через 2–3 недели от начала лечения, однако снижение сердечно–сосудистых осложнений проявляется не ранее 6–9 месяцев [5].

Однако при детальном анализе результатов Фрамингемского исследования была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем холестерина и общей смертностью у больных до 40 лет, незначимая – у пациентов в 50–70–летнем возрасте и отрицательная у больных 80 лет и старше [3].

По данным других исследований, напротив, высокий уровень холестерина ассоциировался с более низкой смертностью пациентов с ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии [4, 6].

При этом хорошо известно, что распространенность ХСН значительно увеличивается с возрастом. По результатам исследования геронтологических больных доказано, что статины весьма эффективны у пожилых пациентов [7]. В таких исследованиях описана взаимосвязь между уровнем холестерина и исходом ХСН. Неоднозначность полученных результатов показывает необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения роли холестерина в патогенезе ХСН (маркер или причина/следствие). До завершения специально спланированных рандомизированных кли-

нических исследований статинов у больных ХСН вопрос об их назначении остается открытым. Несмотря на благотворную взаимосвязь гиперхолестеринемии и клинического состояния больных ХСН, в настоящее время превалирует точка зрения, согласно которой назначение статинов таким пациентам оправдано и не приводит к отрицательному результату. А противоречивые данные относительно прогностического влияния статинов при ХСН могут объясняться различием между истинным и фармакологически индуцированным низким уровнем холестерина. Справедливость последнего утверждения подтверждается данными проспективного обсервационного исследования у 900 больных ХСН, в котором «перевернутая» взаимосвязь между уровнем холестерина и смертностью отмечалась только у пациентов, не получавших статины. При этом на фоне терапии статинами прослеживалась прямая зависимость между уровнем холестерина и смертностью, как при ИБС. В настоящее время обсуждаются три основные гипотезы отрицательного действия статинов: эндотоксин – липопротеиновая, убихиноновая и селенопротеиновая [3].

Эндотелиальная дисфункция ассоциируется с повышенной смертностью больных ХСН [8]. Улучшение эндотелий–зависимой вазомоторной функции сосудов за счет активации эндотелиальной No–синтазы (eNOS) является хорошо изученным эффектом статинов [9]. В эксперименте и клинических исследованиях показана способность церивастатина, симвастатина, правастатина и аторвастатина улучшать функцию эндотелия при ХСН [3]. Помимо активации eNOS, статины снижают продукцию мощного вазоконстрикторного фактора эндотелина–1.

Основными нейрогуморальными системами, участвующими в патогенезе ХСН, являются ренин–ангиотензин–альдостероновая система (РААС) и симпато–адреналовая система (САС). При гиперхолестеринемии повышается экспрессия ангиотензиновых рецепторов I типа, что приводит к усилению биологических эффектов ангиотензина II (АТ II). У пациентов с коронарным атеросклерозом статины блокируют вазоконстрикторный эффект АТ II.

Помимо РААС, статины также регулируют активность САС. При дилатационной кардиомиопатии на фоне терапии статинами снижается активность САС и замедляется развитие декомпенсации. Статины ингибируют активацию бета–адренорецепторов и замедляют процессы апоптоза [9].

За счет блокирования синтеза мевалоновой кислоты статины уменьшают интенсивность процессов фиброза и гипертрофии миокарда. В рандомизированном 6–месячном плацебо–контролируемом исследовании у пациентов с гиперлипидемией правастатин снижал массу миокарда левого желудочка (ЛЖ) на 13% [3].

Показано, что терапия статинами снижает частоту возникновения мерцательной аритмии, являющейся независимым отрицательным прогностическим фактором у пациентов с ХСН [11]. Сердечная недостаточность сопровождается повышением уровня маркеров воспаления, что ассоциируется с прогрессированием заболевания и высокой смертностью. Назначение статинов пациентам с ХСН приводит к улучшению сократительной функции миокарда и угнетению воспаления [12].

В модели ХСН ишемического генеза назначение флувастатина в ранние сроки после инфаркта приводило к увеличению выживаемости [3]. Флувастатин не только замедлял развитие дилатации ЛЖ, но и снижал конечное диастолическое давление, а также увеличивал фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. В модели ХСН у собак терапия розувастатином в высоких дозах в течение трех месяцев сопровождалась обратным развитием ремоделирования ЛЖ.

Ретроспективный анализ законченных исследований (ELITE II, AVID, OPTIMAAL, EPHEBUS, CIBIS II, Val–HeFT, SCD–HeFT), в которых, среди получавших различные препараты в сочетании со статинами, были и больные с ХСН, показал, что в группе пациентов, принимавших статины, показатели (смертность, частота госпитализаций) были меньше, чем без статинов [3, 13].

В ретроспективном исследовании (Fukuta H., 2005) у 551 пациента с систолической дисфункцией ЛЖ терапия статинами ассоциировалась с лучшим прогнозом в течение года (91% по сравнению с 72%, $p < 0,001$). Также получены данные о положитель-



ном влиянии терапии статинами на прогноз у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью [14].

Необходимо отметить, что все вышеприведенные результаты получены в ходе ретроспективных анализов, и это в определенной мере снижает их доказательную ценность. Учитывая обратную взаимосвязь между уровнем холестерина и смертностью больных ХСН, описанную у пациентов, не принимавших статины, можно предположить, что влияние статинов на смертность больных объясняется более выраженной гиперхолестеринемией до начала лечения (что во многих исследованиях не оценивалось). Кроме того, большинство пациентов, получавших статины во время исследования, принимали их и до его начала.

Данные проспективных исследований по эффективности статинов у больных ХСН немногочисленны. В открытом проспективном 12-недельном исследовании флувастатина у 40 пациентов с ХСН (20 с ИБС и 20 с ДКМП) было отмечено значительное улучшение клинического состояния и уменьшение среднего функционального класса (ФК) ХСН (с $2,25 \pm 0,5$ до $1,8 \pm 0,6$, $p=0,003$ в группе ИБС и с $2,05 \pm 0,4$ до $1,65 \pm 0,6$, $p=0,005$ в группе дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [15]. Клиническое улучшение сопровождалось ростом ФВ ЛЖ (с $29,0 \pm 4\%$ до $31,0 \pm 5\%$, $p=0,001$ в группе ИБС и с $30,0 \pm 5\%$ до $33,0 \pm 5\%$, $p=0,01$ в группе ДКМП).

В проспективном исследовании японских ученых оценивалась эффективность длительной терапии аторвастатином в дозе 10 мг у 38 пациентов с ХСН [16]. Терапия аторвастатином в течение трех лет привела к достоверному росту ФВ ЛЖ с $33,2 \pm 7,4\%$ до $39,1 \pm 12,1\%$ ($p=0,01$) наряду с уменьшением линейных размеров ЛЖ. В контрольной группе отмечалась обратная динамика. Улучшение клинико-функционального состояния сопровождалось существенно меньшей частотой смертности и повторных госпитализаций в группе аторвастатина (16%) по сравнению с контрольной группой (42%).

В исследовании Васюк Ю.А. и соавт (2008), включавшем 88 больных ХСН ишемического генеза с ФВ $<40\%$, в возрасте не старше 75 лет, назначение симвастатина в суточной дозе 20 мг в дополнение к оптимальной терапии ХСН в течение 6 месяцев сопровождалась достоверным улучшением клинико-функционального состояния и качества жизни больных ХСН независимо от стадии заболевания [3]. Изменение лабораторных показателей сопровождалось снижением линейных и объемных показателей внутрисердечной гемодинамики (КДР, КСР, КДО, КСО, индекс сферичности), улучшением геометрии левого желудочка и его сократимости (ФВ ЛЖ с 38% ($31-40\%$) до 42% ($35-45\%$), $p<0,05$).

Исследование CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) включало 5011 пациентов с систолической ХСН ишемического генеза. Конечной точкой исследования являлась смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или нефатальный инфаркт миокарда/приступ стенокардии (время до первого события). Вопреки ожиданиям, терапия розувастатином в течение 32,8 месяца не привела к достоверному снижению как комбинированной конечной точки, так и ее составляющих [17]. При этом лечение розувастатином сопровождалось достоверным снижением числа госпитализаций по любым причинам, в том числе сердечно-сосудистым, а также вследствие декомпенсации ХСН. Средний возраст пациентов составил 73 года, однако более 40% пациентов были в возрасте старше 75 лет. Данный факт и очень активная сопутствующая терапия ХСН (более 90% больных получали ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антиагреганты и диуретики), по мнению ряда исследователей, не позволили в полной мере показать возможности статинов при ХСН.

Итальянские ученые провели крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico – Heart Failure), в котором проверялась гипотеза об эффективности и безопасности розувастатина при симптомной ХСН, независимо от ее причины и величины ФВ ЛЖ [18].

Прием розувастатина сопровождался значительным снижением уровня липопротеидов низкой плотности (с исходного $3,16$ ммоль/л до $2,15$ ммоль/л через 1 год и до $2,31$ ммоль/л через 3 года, или -27%). При этом холестерин липопротеидов высокой

плотности не изменился. Анализ, проведенный среди пациентов, разделенных на 3 подгруппы в зависимости от уровня снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, не подтвердил гипотезу об увеличении риска смерти при выраженном снижении холестерина.

В испытании GISSI-HF применение розувастатина в дозе 10 мг в сутки не изменило частоты клинических событий у больных ХСН различной этиологии, однако было безопасным.

Исследователи замечают, что результаты данного испытания могут повлиять на принятие важных клинических решений. Во-первых, не следует назначать розувастатин (и, по-видимому, любой другой статин) больным ХСН неишемической этиологии (АГ, ДКМП). Во-вторых, можно отменять статин при развитии ХСН ишемической природы, если врач убежден в бесполезности такой терапии или чтобы избежать полипрагмазии и риска развития плохой приверженности к приему других препаратов с доказанной эффективностью. Однако данный тезис, предполагают ученые, вызовет широкую дискуссию в медицинской среде, поскольку испытание GISSI-HF не включало всех категорий больных, например пациентов с ХСН и дисфункцией ЛЖ после острого коронарного синдрома. В-третьих, можно продолжать терапию статином в тех случаях, когда лечащий врач рассчитывает на ее эффективность, поскольку безопасность такого вмешательства при ХСН установлена [18].

Таким образом, в настоящее время статины не занимают самостоятельную позицию в лечении ХСН. Во всех случаях, и в частности в случае назначения статина конкретному больному с ХСН, решение принимает только сам врач. Вероятно, решение о назначении статина при ХСН может зависеть от нескольких факторов (этиология, функциональный класс и вариант ХСН, наличие сопутствующих заболеваний) [19].

При ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ в тех случаях, когда развитие ХСН связано с ИБС или с артериальной гипертензией, статины, вероятно, могут использоваться так же, как и для лечения больных без ХСН. Несмотря на то, что доказательной базы для таких пациентов пока не существует (только результаты исследования GISSI-HF, но они не учитывают все категории больных), с учетом данных уже имеющихся исследований со статинами при ИБС и АГ, а также данных о позитивном влиянии статинов (в частности, липримара) на процессы фибрирования миокарда можно предположить, что статины у таких больных могут быть полезны.

Таким образом, анализ данных проведенных ранее исследований показал, что проблемы назначения статинов у больных с преимущественным преобладанием ДД малоизучены. Противоречивые данные литературы в отношении назначения статинов в различных возрастных группах делают эту проблему актуальной.

Литература

1. Ефремова, О.А. Динамические изменения структурных показателей у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса по результатам годичного наблюдения и лечения / О.А. Ефремова. Л.А. Камышникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация» – 2010. – № 16 (87). – Вып. 11. – С.97-104.
2. van der Harst, P. Statins in the treatment of chronic heart failure: A systematic review / P. van der Harst // PLoS Med. – 2006. – №3(8) -. P.1403–13.
3. Васюк, Ю.А. Возможности статинов в патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности / Ю.А. Васюк (и др.) // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. – №4. – С.205-210
4. Rauchhaus, M. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus (and oth.) // J Am Coll Cardiol. – 2003. – № 43. – P.1933–40.
5. Smith, S.C.Jr. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update / S.C.Jr Smith (and oth.) // Circulation. – 2006. – №113. – P.2363–72.
6. Rosolova H. Short to long term mortality of patients hospitalised with heart failure in the Czech Republica report from the EuroHeart Failure Survey / H. Rosolova (and oth.) // Eur J Heart Fail. – 2005. – №7. – P.780–3.



7. Mungall, M.M. Statin therapy in the elderly. *Curr Opin Lipidol* / M.M. Mungall, A. Gaw. – 2004. – №15. – P. 453–457.
8. Katz, S.D. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S.D. Katz (and oth.) // *Circulation*. – 2005. – №111. – P. 310–314.
9. Asselbergs, F.W. Clinical impact of vasomotor function assessment and the role of ACE-inhibitors and statins / F.W. Asselbergs (and oth.) // *Vascul Pharmacol*. – 2005. – №42. – P. 125–40.
10. Ito, M. Statins inhibit {beta}-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult rat ventricular myocytes via a Rac1-dependent mechanism / M. Ito (and oth.) // *Circulation*. – 2004. – № 110. – P. 412–8.
11. Young–Xu, Y. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease / Y. Young–Xu (and oth.) // *Am J Cardiol*. – 2003. – №92. – P. 1379–1383.
12. van der Harst, P. Short-term statin therapy and cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / P. van der Harst, A.A. Voors, Van D.J. Veldhuisen // *Circulation*. – 2004.
13. Арутюнов, Г.П. Место статинов в современной кардиологии. Интервью // *Русский медицинский журнал*. – 2010. – №18. – С.1093-1097
14. Fukuta, H. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure / H. Fukuta (and oth.) // *Circulation*. – 2005. – №112. – P. 357–363.
15. Gurgun, C. The effects of short term statin treatment on left ventricular function and inflammatory markers in patients with chronic heart failure / C. Gurgun (and oth.) // *Int J Cardiol* 2007, [Epub ahead of print] doi:10.1016/j.ijcard.2006. – №11. – P. 152 – 332.
16. Yamada, T. Long-term effect of atorvastatin on neurohumoral activation and cardiac function in patients with chronic heart failure: A prospective randomized controlled study / T. Yamada (and oth.) // *Am Heart J*. – 2007. – №153. – 1055–1055.
17. Kjekshus, J. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure / J. Kjekshus (and oth.) // *N Engl J Med*. – 2007. №357. – P. 2248–61.
18. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // *Lancet*. October 4. – 2008. – №372. – P.1231–39.
19. Багрий, А.Э. Статины: три дискуссии 2008 года / А.Э. Багрий // *Мед. газета Здоровье Украины*. – 2009. – № 3/1. – С. 33-34.

STATINS IN TREATMENT OF CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

L.A. Kamyshnikova¹

O.A. Efremova²

¹«Municipal polyclinic №2»,
Belgorod

²Belgood State University

e-mail: ludmila__kam@mail.ru

It is shown a review of up-to-date facts about role statins in treatment of chronic cardiac insufficiency.

Keywords: chronic cardiac insufficiency, statins