

Клинические эффекты статинов: фокус на симвастатин

Д.М. Аронов*, М.Г. Бубнова

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологии

Clinical effects of statins: focusing on simvastatin

D.M. Aronov*, M.G. Bubnova

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies

Представлена точка зрения о значимости статинов в лечении и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений и негативных исходов у больных ишемической болезнью сердца высокого риска на примере широко известных исследований с применением симвастатина. Детально анализируются эффекты, связанные как с гиполипидемическими, так и с плеiotропными свойствами статинов у больных различных клинических групп, пола и возраста.

Ключевые слова: статины, симвастатин, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика.

The role of statins in the treatment and secondary prevention of cardiovascular events and adverse outcomes among high-risk coronary heart disease patients is discussed, using well-known clinical trials on simvastatin as an example. Lipid-lowering and pleiotropic statin effects are analysed in detail, by age, gender, and clinical group.

Key words: Statins, simvastatin, acute coronary syndrome, coronary heart disease, secondary prevention.

В 1976г молодой японский исследователь Акиро Эндо, работавший с грибами, обнаружил, что один из грибковых метаболитов ингибирует ключевой фермент в синтезе холестерина (ХС) – γ -метил-глутарил КоА редуктазу (ГМГ-КоА редуктазу). Он синтезировал несколько сот мг вещества для исследования, назвав его компактином. Крупные фармакологические компании Японии, к которым он обратился за помощью, не захотели рисковать, создавать антихолестериновый препарат, ссылаясь на то, что атеросклеротические заболевания в Японии редки, а уровень ХС в крови в популяции самый низкий в мире. Молодой ученый был вынужден обратиться к американцам, предварительно успев опубликовать в японском журнале тезисы своего выступления. Не сумев договориться с американской компанией, он упустил момент запатентовать свое изобретение; компания же успела. Тем не менее, когда отмечали 30-летие создания первого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы, названного компактином, лауреаты Нобелевской премии в области биохимии атеросклероза Bawn MS и Goldstein J 2004, отметив выдающийся вклад А. Эндо в медицину, назвали его открывателем “пенициллина для холестерина” (discoverer of “the Penicillin for cholesterol”), имея в виду, что внедрение в клини-

ческую практику статинов произвело в медицине и здравоохранении многих стран мира такой же переворот в лечении больных, как и внедрение пеницилина, предотвратив смерть от инфаркта миллионов больных. Возможно, такое сравнение статинов с пенициллином, и в широком плане с антибиотиками вообще, несколько несоразмерно. Но революционный переворот в кардиологии, произошедший в конце XX века, благодаря появлению статинов, не вызывает ни малейшего сомнения. Под влиянием статинов стала уязвимой самая распространенная и крайне опасная болезнь человечества – атеросклероз.

Проблема атеросклероза была настолько трудна для решения, что выдающиеся ученые считали атеросклеротические заболевания: инфаркт миокарда (ИМ), головного мозга (МИ), неизбежным следствием старения. Напрашивался вывод, что лечение и предупреждение атеросклероза бесперспективны.

Автор этих строк слышал подобное высказывание из уст выдающегося патологоанатома И.В.Давыдовского; подобная концепция изложена в его трудах. Стенокардия (Ст), ИМ в начале и середине XX века определенно связывались с атеросклерозом. Старое поколение врачей конкретизиро-

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: aronovdm@mail.ru

[Аронов Д.М. (*контактное лицо) – руководитель лаборатории сочетанной патологии отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Бубнова М.Г. – вед.н.с. лаборатории].

вали их, используя термины “острая коронарная недостаточность” для ИМ, “хроническая коронарная недостаточность” — для Ст и кардиосклероза (КС). Определенное понимание тесной связи Ст, ИМ, МИ, перемежающейся хромоты (ПХ) с атеросклерозом нашло логическое и важное для клиники применение в классификации форм и стадий атеросклероза [3]. Был выделен доклинический (латентный) и клинически манифестированный периоды атеросклероза. Ст, острый ИМ (ОИМ), КС — постинфарктный и диффузионный, соответственно, отражали ишемическую, некротическую и склеротическую стадии атеросклероза венечных артерий. Подобные же стадии имел атеросклероз и других жизненно важных органов.

Наряду с созданием оригинальной классификации занимались поисками методов снижения холестерина. К сожалению, без особого эффекта. Но вскоре гиполипидемическое средство было найдено. Всем теперь известные фибраты были созданы благодаря несчастливой случайности. В одном из районов Франции при опылении растений пестицидами случайно облако пестицидов пронеслось над жилым поселком. В результате этого несчастного случая в группе отравленных, попавших в больницу, были обнаружены случаи гипохолестеринемии. Это послужило толчком к созданию одного из первых гиполипидемических средств — фибратов.

Грандиозные по объему, сложности и количеству включенных больных, исследования ВОЗ по применению клофибрата (первого из группы фибратов) закончились тем, что в основной группе (ОГ) была выявлена тенденция к большей общей смертности (ОС) по сравнению с контрольной (ГК), хотя ХС крови при лечении снизился.

Атмосфера неудовлетворенности попытками лечения атеросклероза и парадоксальные находки патологоанатомов о необязательном соответствии выраженности атероматоза сосудов с его клинической картиной, в конце концов, привели к появлению новой концепции, которая подразумевала, что в жизненно важных органах (сердце, головном мозге) возникает ишемия, характер которой остается неясным и, возможно, даже экстракардиальным, и что роль атеросклероза артерии, кровоснабжающей орган, при этом неопределенна. Иначе говоря, органная ишемия была отделена от атеросклероза артерии, кровоснабжающей этот орган. В поисках неведомой причины ишемии органов и в связи с неудовлетворительностью концепцией атерогенной природы происхождения клинических синдромов ишемии миокарда, вместо “атеросклероз венечных артерий” стали использовать неопределенный термин “ишемическая болезнь сердца” (ИБС). Диагноз ИБС на практике привел к тому, что атеросклероз исчез из клинической практики как диагноз из историй болезни. Прекратился

в СССР и поиск действенных средств лечения атеросклероза. Применительно к ИБС, т. е. к коронарной недостаточности, обусловленной атеросклерозом, все внимание было сосредоточено на лечении “антиангинальными” средствами. Стало очевидным, что “антиангинальные” препараты, не действующие на атеросклероз, к снижению смертности привести не могут. В настоящее время известно, что есть только один путь патогенетического лечения атеросклероза — эффективное воздействие на атеросклероз через уменьшение в крови количества атерогенных липопротеидов и улучшение их качественного состояния, включая предотвращение в организме перекисного окисления липопротеидов, превращающего их в особо атерогенные и тромбогенные субстанции.

В самом конце XX века удалось сделать еще одно важное открытие, удостоенное Нобелевской премии. Было установлено истинное значение эндотелия. Оказалось, что эндотелий чуть ли не один из главных регуляторов состояния артерий и отчасти самой крови, протекающей по ним. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), для которой характерно усиление сосудосуживающих, проатерогенных, протромбогенных реакций и есть та невидимая причина ишемии, которая подразумевалась в термине “ишемической болезни сердца”. Сейчас можно смело говорить о том, что сформировалось определенное представление об эндотелии как о важном паракринном органе, поражение которого чревато ранним и ускоренным развитием атеросклероза и связанных с ним заболеваний и осложнений. Восстановление нарушенной функции эндотелия (ЭФ) является гарантом стабилизации и даже регресса атеросклероза.

В последние 2 десятилетия XX века стало ясно, что атеросклероз жизненно важных артерий — главная причина Ст, ИМ, МИ, ПХ. Поскольку снижение уровня атерогенной гиперхолестеринемии (ГХС) с помощью статинов приводило к достоверному снижению смертности, причем выявлена прямая связь между степенью снижения уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и степенью снижения смертности, была полностью реабилитирована холестеринотворная теория происхождения атеросклероза.

Могло случиться так, что открытие функциональной роли эндотелия осталось бы мало замеченным и вылилось бы в основном в признание виагры. Но это произошло на волне широко распространившихся разносторонних исследований статинов, нейтрализовавших клинические эффекты недостающего звена в патогенезе ИБС — ЭД. Апологеты так называемой ИБС в свое время ожидали найти это недостающее звено в каких-то экстракоронарных и даже экстракардиальных сферах, а оно — это недостающее звено, оказалось в самом сосуде, а точнее в его интимае.

Многочисленные исследования показывают, что статины кроме основного гиполипидемического свойства имеют дополнительно не менее важное свойство прямого влияния на эндотелий, который при ИБС быстро (в течение 4–8 нед.) существенно восстанавливается, приводя к уменьшению ишемии, снижая концентрации сосудосужающих, проатерогенных и провоспалительных факторов. Именно исследования со статинами, и в первую очередь с симвастатином, дали наиболее ценную и полную информацию о том, что происходит с ЭД при лечении статинами. Оказалось, что статины являются лучшими средствами для поддержания нормальной ЭФ при наличии факторов риска (ФР) и начавшегося атеросклероза и, более того, наилучшим средством для восстановления функционального состояния эндотелия. Число исследований по изучению ЭФ при назначении статинов превосходит таковое с применением любого другого препарата.

Таким образом, статины на сегодня не только лучшие средства для лечения атеросклероза. Они подтвердили и, конечно, расширили представления о холестериновой теории атеросклероза и способах его лечения. Теперь в руках практических врачей появилась мощная группа препаратов, обладающих двойным действием на атеросклероз, через снижение уровня ХС ЛНП и через улучшение ЭФ.

Первым наиболее ярким исследованием по лечению атеросклероза, вдохновившим врачебный мир своими успехами, было Скандинавское исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 1994 [11]. Целью исследования явилось снижение ОС и сердечно-сосудистой летальности у больных, перенесших ИМ и/или страдающих Ст напряжения с высоким уровнем ГХС (ОХС – 5,5–8,0 ммоль/л или 215–310 мг/дл).

Исследование проводили в 24 клинических центрах Скандинавии. Больных приглашали в клинику и информировали об исследовании. При отсутствии критериев исключения и согласия больного на участие определяли уровни ХС и триглицеридов (ТГ) крови натощак. Если концентрация ХС > 5,5 ммоль/л, больному предлагали принять участие в испытании и давали рекомендации относительно диеты. Через 8 нед. сыворотку больного отправляли в центральную лабораторию для анализа липидного профиля и начинали 2-недельный плацебо-период. Если уровни ХС в сыворотке – 5,5–8,0 ммоль/л, ТГ < 2,5 ммоль/л, и больной, по-прежнему, был согласен участвовать в испытании, получали информированное согласие пациента на участие в исследовании и назначали симвастатин в дозе 20 мг/сут. или плацебо перед вечерним приемом пищи.

Больные являлись на прием каждые 6 нед. в течение первых 18 мес. и каждые 6 мес. в последующем.

Доза симвастатина титровалась в течение первых 6 мес. с учетом сывороточного уровня ХС через 6 и 18 нед. Максимально допустимая его доза была 40 мг/сут. Целью было снижение сывороточного уровня ХС до 3,0–5,2 ммоль/л.

Главной конечной точкой (КТ) служили ОС, следующей по значимости – смертность от коронарной болезни сердца (КБС) и нефатальный ИМ.

Из 7027 больных, отобранных для диетотерапии, отвечали критериям включения в исследование и были рандомизированы в период с 19.05.1988г по 16.08.1989г 4444 больных. Основными причинами исключения были уровень ХС вне заранее определенных рамок 5,5–8,0 ммоль/л (n=1300), повышение содержания ТГ > 2,5 ммоль/л (n=864) и нежелание участвовать (n=396).

Длительность наблюдения составила в среднем 5,4 года; у выживших больных она варьировала от 4,9 до 6,3 года. Во всех случаях в конце исследования отмечали, выжил ли больной или умер. Обе группы больных были сопоставимы по исходным характеристикам. 13 % из 2223 больных ГК и 10 % из 2221 больного ОГ прекратили прием плацебо и симвастатина. Нежелательные явления послужили причиной для отмены плацебо у 129 больных, симвастатина – у 126.

В течение исследования в ОГ уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ снизились на 25 %, 35 % и 10 %, соответственно, по сравнению с исходными показателями, а содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) увеличилось на 8 %. В ГК перечисленные показатели выросли на 1 %, 1 % и 7 %, соответственно.

За период наблюдения всего умерли 256 пациентов (12 %) в ГК и 182 (8 %) – в ОГ. Относительный риск (ОР) смерти при лечении симвастатином составил 0,70 (p=0,0003). Предполагаемая 6-летняя выживаемость (70 мес.), рассчитанная по методу Каплана-Мейера, была равна 87,7 % и 91,3 % в ГК и ОГ, соответственно. В ГК отмечены 189 случаев смерти от КБС (74 % от общего числа смертей), в ОГ – 111 случаев (61 %). ОР смерти от КБС при приеме симвастатина составил 0,58, т. е. произошло снижение риска коронарной смерти на 42 %. Смертность от несердечных причин достоверно не отличалась в двух группах. В ранних работах по изучению влияния липид-корректирующей терапии на атеросклероз отмечали, что она сопровождалась увеличением числа самоубийств, смерти от различных происшествий (исследования с клофибратом, гемфибрилом) и ростом онкозаболеваемости (исследования с эстрогенами, клофибратом). С учетом этих данных были проанализированы: число случаев насильственной смерти (самоубийства, травмы) – оно также было одинаковым (7 и 6); 35 и 33 больных, лечившихся плацебо и симвастатином соответ-

ственно, умерли от рака: у 12 и 9 пациентов опухоль локализовалась в желудочно-кишечном тракте. Цереброваскулярная смертность в двух группах была одинаковой, а разница в числе случаев смерти от других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оказалась недостоверной — 6 vs 11 соответственно.

КТ второго плана служили основные осложнения КБС: смерть, нефатальный определенный или возможный ИМ, остановка сердца с последующей успешной реанимацией. Одно или более осложнений наблюдали у 622 (28 %) и 431 (19 %) больных в ГК и ОГ, соответственно. ОР развития основных осложнений при лечении симvastатином составил 0,66 ($p < 0,00001$). Вероятность отсутствия подобных осложнений в течение 6-летнего периода, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, равнялась 70,5 % в ГК и 79,6 % в ОГ. ОР развития нефатального определенного и подтвержденного в стационаре или возможного ОИМ составил 0,63. ОР развития любых осложнений КБС при лечении симvastатином был равен 0,73 ($p < 0,00001$). Вероятность отсутствия любых осложнений КБС в течение 6-летнего периода в ГК — 56,7 %, в ОГ — 66,6 %. ОР смерти или развития любых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) атеросклероза составил 0,74 ($p < 0,00001$), а вероятность их отсутствия — 53,0 % и 62,9 % в ГК и ОГ, соответственно. Симvastатин снижал также частоту потребности в аортокоронарном шунтировании или ангиопластике коронарных артерий. ОР при его применении составил 0,63 ($p < 0,00001$). Частота обострений КБС без ИМ не отличалась в двух группах.

После завершения исследования была проанализирована частота развития фатальных и нефатальных цереброваскулярных осложнений: в ГК они наблюдались у 98 больных, в ОГ у 70 (ОР — 0,70).

Авторы специально проанализировали результаты лечения у женщин и лиц > 60 лет. В течение периода наблюдения умерли только 52 из 827 женщин, в т.ч. 25 (6 %) в ГК и 27 (7 %) в ОГ. 17 и 13 случаев смерти были связаны с КБС. Как для первичных, так и для вторичных КТ исследования не было выявлено существенных различий между больными обоих полов в ОГ и ГК. Также не обнаружены различия в эффекте лечения между больными $>$ и < 60 лет.

Таким образом, исследование 4S оказалось наиболее эффективным из всех, проводившихся с целью лечения и вторичной профилактики атеросклероза у больных КБС.

Ни в одном из предшествовавших однофакторных исследований гиполипидемических средств не было продемонстрировано снижение ОС или даже коронарной смертности в течение запланированного периода наблюдения. При увеличении срока наблюдения больных, в исследовании, проведенном в Осло, через 11 лет было отмечено

достоверное снижение частоты фатального ИМ. В исследовании The Coronary Drug Project 1970 больных наблюдали 15 лет. Отмечено достоверное снижение смертности на 11 % у больных, лечившихся никотиновой кислотой [6]. Ни в одном из этих исследований, за исключением POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias [4]), в котором больным КБС частично шунтировали подвздошную кишку, вследствие чего произошло снижение уровня ХС ЛНП на 38 %, не было достигнуто такого снижения содержания ЛНП, которое было бы сопоставимо с динамикой уровня ХС ЛНП (-35 %), наблюдавшейся в исследовании 4S. В более ранних работах уровень ХС ЛНП менялся на ~ 10 %. Исследование POSCH по числу больных было менее крупным, что не позволило продемонстрировать снижение ОС или коронарной смертности. Тем не менее, и в этом исследовании было отмечено достоверное снижение (на 35 %) числа случаев смерти от КБС и нефатального ИМ в течение > 5 лет, что соответствует результатам, полученным в 4S.

Обобщив результаты 28 испытаний гипохолестеринемических средств [8] впервые пришли к выводу, что риск смерти от КБС и число случаев нефатального ИМ снижается на 7 %: 95 % доверительный интервал (ДИ) 0–14 %, на каждые 0,6 ммоль/л снижения сыровоточного уровня общего ХС (ОХС) в течение 2 лет лечения, на 22 % в течение последующих 3–5 лет. В исследовании 4S уровень ХС снизился в среднем на 1,8 ммоль/л (25 %). При этом риск смерти от КБС и число случаев нефатального ИМ уменьшились на 26 % в течение первых 2 лет и на 46 % в течение последующих.

Исследование 4S продемонстрировало также благоприятное влияние симvastатина на риск фатальных и нефатальных цереброваскулярных нарушений. Эти данные соответствуют результатам более поздних работ с другими статинами, в которых подтверждалось, что и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, приостанавливают прогрессирование атеросклероза сонных артерий (СА).

Симvastатин снижал риск основных осложнений от ИБС у женщин в той же степени, что и у мужчин. Он также улучшал выживаемость больных > 60 лет.

Следует отметить, что увеличение выживаемости при лечении симvastатином не сопровождалось каким-либо ростом смертности, не связанной с ИБС, в т.ч. случаев смерти от рака, что было обнаружено при обобщенном анализе результатов испытаний некоторых гипохолестеринемических средств раннего периода. Общая частота фатальных и нефатальных случаев рака также схожа в двух группах. Переносимость симvastатина была хорошей; частота неблагоприятных явлений, в т.ч. требовавших прекращения лечения, не отличалась

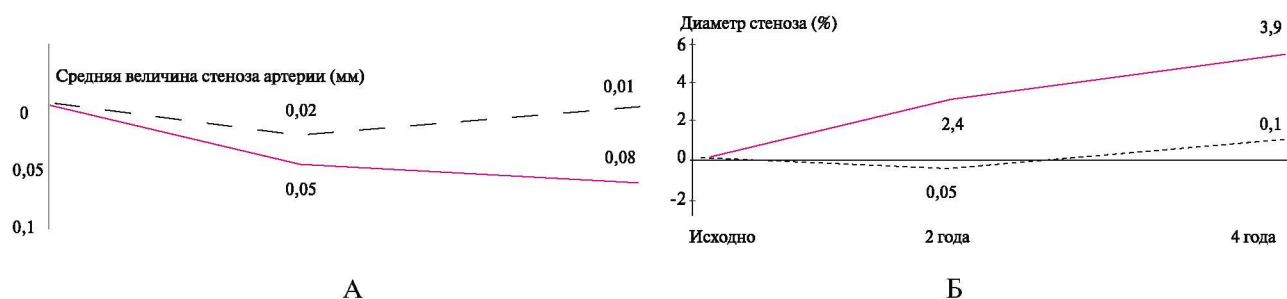


Рис. 1 А, Б. Влияние симvastатина на динамику коронарного атеросклероза у больных КБС [9].

в ОГ и ГК. Рабдомиолиз, который является наиболее существенным побочным эффектом статинов, развился у одного больного; после отмены препарата его признаки исчезли. Какие-либо неблагоприятные явления в данном исследовании отсутствовали. Таким образом, значительное и продолжительное снижение уровней ОХС и ХС ЛНП при лечении симvastатином не сопровождалось какими-либо серьезными неблагоприятными последствиями.

Симвастатин хорошо переносится, безопасен. Установлено, что его назначение в виде препарата — Вазилип (КРКА, Словения) — больным с гиперлипидемией в сочетании с патологией печени (жировой гепатоз) не вызывало каких-либо патологических изменений со стороны маркеров безопасности: печеночных ферментов, а также билирубина, креатинина, глюкозы крови. Наблюдение за больными длилось 1 год. Был достигнут хороший гиполипидемический эффект — уровень ХС ЛНП снизился на 27,8 %, а ИА — на 36,7 % [1].

Продолжение дальнейшего анализа результатов исследования 4S показало, что достигнутый клинический эффект был связан в основном со снижением концентрации апо В-содержащих липидов. Снижение ХС ЛНП на 1 % в группе больных, принимавших 20–40 мг/сут. симvastатина, было сопряжено со снижением смертности на 1,7 % ($p < 0,00001$) [10].

Установлено, что симvastатин не только уменьшает атеросклеротическое поражение сердца, уменьшая случаи Ст на 26 %, но и оказывает генерализованное воздействие на артериальные регионы. Установлено, что под его влиянием риск цереброваскулярных случаев сократился на 28 %, риск появления или усиления ПХ — на 38 % [10].

В исследовании MAAS (Multicentre Anti-Atheroma Study) (1994) [9] с ангиографическим контролем венечных артерий при 4-летнем лечении больных симvastатином обнаружены признаки торможения прогрессирования атеросклероза и более частого обратного развития коронарного атеросклероза.

Благоприятный эффект симvastатина на КБС начинает проявляться к двум годам после начала лечения и постоянно повышается при его продолжении, что соответствует результатам

нескольких ангиографических исследований, продемонстрировавших влияние гиполипидемических средств на течение коронарного атеросклероза в пределах 2 лет эффективной терапии. Известно, что прогрессирование атеросклеротических поражений коронарных артерий при повторных исследованиях является сильным предиктором клинически неблагоприятного течения КБС и развития осложнений. В исследовании MAAS с помощью количественного анализа коронарных ангиограмм было продемонстрировано замедление прогрессирования атеросклеротических поражений коронарных артерий через 2 и 4 года после начала лечения симvastатином у больных, сопоставимых по исходным характеристикам, с больными, включенными в исследование 4S. Новые поражения и полные окклюзии значительно реже развивались у больных, принимавших симvastатин.

Под влиянием симvastатина за 4 года лечения не наблюдалось существенной динамики со стороны пораженной артерии, в то время как в ГК происходило дальнейшее стенозирование просвета артерии на 0,08 мм или 3,9 % (рисунок 1, фрагменты А и Б соответственно) [9].

Нестабильная атерома может стабилизироваться, если из липидного ядра бляшки удаляются ХС и макрофаги, подавляется воспаление. При этом снижается риск разрыва бляшки с последующим интрамуральным кровоизлиянием и интралюминальным тромбозом, которые могут привести к развитию тяжелых осложнений. Стабилизация коронарных поражений, по всей вероятности, является основной причиной увеличения выживаемости больных при эффективном лечении КБС. Назначение симvastатина с первых дней поступления в стационар у больных ОИМ достоверно улучшает выживаемость, начиная с первых месяцев лечения (рисунок 2). Снижение смертности в значительной степени происходит за счет противовоспалительного эффекта симvastатина: у больных с пятой (самой высокой) квинтилью содержания С-реактивного белка (СРБ) смертность в 4 раза ниже при лечении симvastатином, чем при приеме плацебо [13].

В настоящее время необходимость назначения статинов с первых дней поступления больных ОКС в стационар постулируется международными и рос-

Пациенты : 889 больных ИМ; срок наблюдения - 4 года

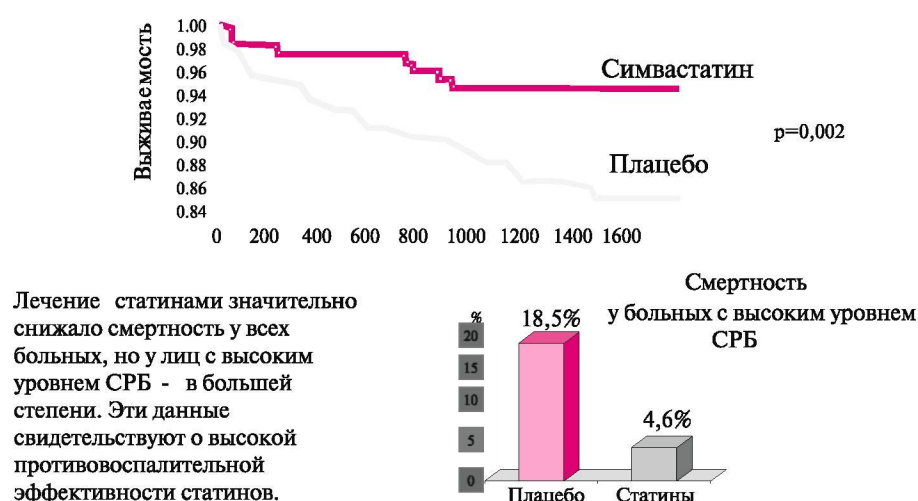


Рис 2. Выживаемость больных ОИМ в зависимости от уровня СРБ крови и лечения симвастатином [13].

сийскими рекомендациями по лечению больных ОИМ [14].

Установлено антиишемическое действие симвастатина при его применении у больных КБС уже через 3 мес. лечения [5]. Более того, через 1 мес. от начала лечения препаратом можно обнаружить признаки улучшения ЭФ по результатам исследования кровотока в сосудах предплечья в ответ на введение ацетилхолина. Симвастатин у больных с ГХС уже через 1 мес. уменьшает экспрессию антигена к тканевому фактору моноцитов и снижает активность тканевого фактора моноцитов, что может играть позитивную роль в предотвращении атерогенеза с улучшением клинического течения КБС.

Назначение симвастатина – Вазилипа в течение 6 мес. больным АГ и сопутствующим СД-2 на фоне антигипертензивной терапии ИАПФ и верапамилом привело через 1 мес. к достоверному и стабильному снижению уровня атерогенных липопротеидов, а через 6 мес. к увеличению метаболитов NO на 58,4 % ($p<0,08$) и уменьшению фактора некроза опухоли α с 20,13 пг/мл до 11,37 пг/мл ($p<0,004$). Эти изменения свидетельствуют об вазодилатирующей и противовоспалительной активности препарата [2].

Симвастатин обладает сложным влиянием на пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) стенки артерии. Известно, что ГХС усиливает деление и рост ГМК. В опытах на крысах установлено, в культуре ГМК симвастатин подавляет их воспроизводство, что напрямую связано с ингибированием внутриклеточного ХС. Добавление к культуре клеток мевалоната, важной промежуточной субстанции на пути синтеза ХС, восстанавливает прежнюю пролиферативную активность. Интересно, что правастатин оказался неэффективным в подавлении пролиферации клеток [7].

Крупным достижением в исследовании терапевтических свойств симвастатина явилось завершение исследования The Heart Protection Study [12], организованного и выполненного Оксфордским университетом в Англии. С 07.1994 по 05.1997гг. 15454 мужчин и 5082 женщин в возрасте > 65 лет были включены в рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами для изучения эффективности симвастатина (40 мг/сут.) и витаминных антиокислителей у больных с диагнозами перенесенного ИМ (41 %), ИБС без ИМ (24 %), атеросклероза мозговых (16 %), периферических артерий (33 %), сахарного диабета (СД) обоих типов (29 %), леченной артериальной гипертензии (АГ) (41 %). Треть больных была пожилого возраста.

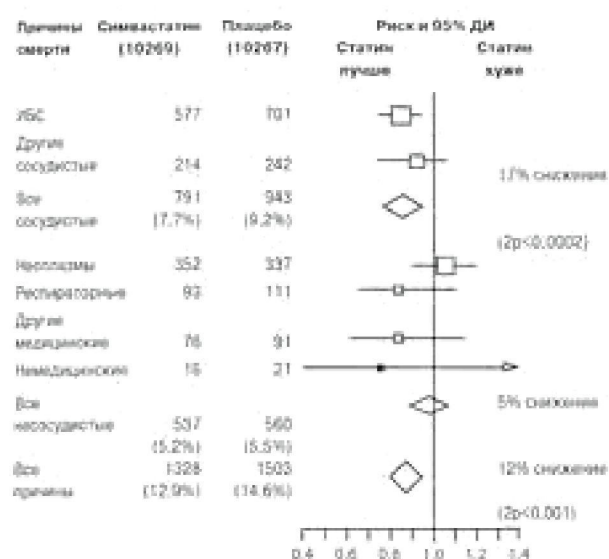


Рис. 3 Основные клинические результаты The Heart Protection Study [12].

Наблюдение за больными длилось 6 лет. Оказалось, что 6-летнее лечение симвастатином 40 мг/сут. больных с рядом серьезных хронических заболеваний, перечисленных выше, и пожилых людей с низким, нормальным, умеренно повышенным уровнями ОХС и ХС ЛНП привело к снижению сердечно-сосудистой смертности на 17 % ($2p < 0,0002$), ОС на 12 % ($2p < 0,001$) (рисунок 3). Установлено также снижение риска нефатальных сосудистых осложнений на 24 % ($2p < 0,00001$), в т.ч. уменьшение всех инсультов на 27 % ($2p < 0,00002$). В отличие от других исследований со статинами расхождение кривых выживаемости без сосудистых осложнений между группами симвастина и плацебо стали отмечать еще до истечения первого года наблюдения. Это более выражено, чем в исследовании 4S, и подтвердило полную безопасность симвастина (включая онкологическую). Значимые биохимические отклонения: увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) >3 раза, креатин-

фосфокиназы (КФК) >10 раз, наблюдалось у 0,8 % и 0,6 % и у 0,09 % и 0,05 %, соответственно, в группах симвастина и плацебо ($p > 0,05$).

Проводившееся параллельно изучение эффективности сочетания витаминов: 600 мг вит. Е, 250 мг вит.С, 20 мг β -каротина, показало, что их эффект равен эффекту плацебо — MRC/BHF (Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study) [12].

Таким образом, еще раз были продемонстрированы эффективность и безопасность препарата при длительном лечении больных с высоким риском.

В последние годы появляются новые статины с большим гиполипидемическим эффектом (розувастатин, питавастатин). Тем не менее, исследования с симвастатином, включающие в общей сложности > 30 тыс. больных со сроком наблюдения >5 лет, остаются той базой, на фоне которой продолжается дальнейшее триумфальное шествие статинов.

Литература

1. Драпкина О.М., Клименков А.В., Суховская И.И., Ивашкин В.Т. Опыт применения симвастина у пациентов с заболеваниями печени. Кардиоваск тер профил 2007; 6(5): 70–5.
2. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Сулова Е.У. и др. Влияние 6-месячной терапии симвастатином на липидтранспортную функцию крови и состояние эндотелия у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Кардиология 2006; 1: 27–31.
3. Мясников А.Л. "Гипертоническая болезнь и атеросклероз" Москва "Медицина" 1965.
4. POSCH Group. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. NEJM 1990; 323: 946–55.
5. de Divitiis M, Pubba P, Di Sommas S, et al. Effects of short-term reduction in serum cholesterol with simvastatin in patients with stable angina pectoris and mild to moderate hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1996; 78: 763–8.
6. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. for the Coronary Drug Project Research Group. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. JACC 1986; 8: 1243–55.
7. Corsini A. New insights into statins: on anti-atherosclerotic mechanism and drug interaction. In: Direct anti-atherosclerotic effects at statins: from experimental evidence to clinical benefit. A satellite Symposium of the XIII International Symposium on drug Affecting Lipid Metabolism. 1998, Florence, Italy.
8. Low MR, Wald NJ, Thomson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease? BMJ 1994; 308: 367–72.
9. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the multicentre anti-atheroma study (MAAS). Lancet 1994; 344: 633–8.
10. Pedersen T, Olsson AG, Faergeman O, et al. for The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1998; 97: 1453–60.
11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.
12. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebocontrolled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.
13. Home BD, Vuhlestein JB, Carlquist JF, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. JACC 2000; 36(6): 1774–80.
14. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Москва 2007; 120 с.

Поступила 04/02–2009