

СТАТИНЫ И РИСК РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О.М. Драпкина*, Р.Н. Шепель

Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Статины, кроме гиполипидемического эффекта, имеют ряд нелипидных (плейотропных) эффектов. В последнее время особое внимание уделяется влиянию статинов на снижение частоты и тяжести бактериальных инфекций, в частности – пневмоний. Приводятся результаты крупных клинических исследований относительно влияния статинов на выраженность инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: статины, сердечно-сосудистые заболевания, инфекционные заболевания.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):306–310

Statins and risk of infectious diseases

O.M. Drapkina*, R.N. Shepel'

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991 Russia

Besides hypolipidemic effect statins demonstrate some not-lipid (pleiotropic) ones. Special attention has been paying to statin inducing reduction in bacterial infections incidence and severity, and pneumonia particularly. Results of the large studies on statin influence on infectious disease are presented.

Key words: statins, cardiovascular disease, infectious disease.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):306–310

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

Статины (3-гидрокси-3-метилглутарил ингибиторы редуктазы кофермента А- и ГМГ-КоА-редуктазы) являются общепринятыми препаратами для лечения и профилактики коронарной болезни сердца атеросклеротического генеза. Для ряда больных, например, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или коронарное шунтирование (КШ), статины являются обязательным компонентом терапии. Проспективный метаанализ данных о более 170000 пациентах, участниках 26 рандомизированных клинических исследований статинов, проведенный Объединенной группой исследователей лечения гиперхолестеринемии, свидетельствует о 10% снижении смертности от всех причин и 20% снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Риск развития патологии коронарных сосудов снижается на 23%, а риск развития инсульта – на 17% на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня ХС ЛПНП. Пропорциональное снижение частоты развития крупных сердечно-сосудистых явлений на каждый ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП весьма схоже во всех анализируемых подгруппах пациентов. Преимущества снижения уровня ХС ЛПНП значительны уже в первый год лечения, при этом их выраженность в последующие годы только усиливается. У пациентов, получавших ста-

тины, не наблюдается увеличение риска смерти от каких-либо других специфических причин, включая онкологические заболевания. Повышение риска рабдомиолиза на фоне приема статинов незначительное [1]. Таким образом, эффективность данного класса препаратов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний бесспорна.

Механизм действия и эффекты статинов

Механизм действия статинов основан на конкурентном ингибировании редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А-ГМГ-КоА-редуктазы (рис. 1). Они взаимодействуют с местом связывания фермента на молекуле ацетил-коэнзима А, что обеспечивается благодаря гомологичной структуре участка молекулы статина. В результате блокируется процесс превращения 3-гидрокси-3-метилглутарата в мевалоновую кислоту, которая является промежуточным продуктом при синтезе холестерина. Снижение внутриклеточного образования холестерина по принципу обратной связи приводит к компенсаторной активации рецепторов ЛПНП и, следовательно, к увеличению их элиминации из кровотока [2].

Однако, кроме гиполипидемического эффекта, статины имеют ряд нелипидных (плейотропных) эффектов. В одном из лучших обзоров последних лет, обобщившем 208 публикаций по данному вопросу и механизмам плейотропного действия статинов, Р.О. Bonetti и соавт. представили липиднезависимые эффекты [3]. Из множества потенциально и клинически важных плейотропных эффектов выделим главные, знание которых полезно практикующим врачам и исследователям, ведущим работы по статинам (табл. 1).

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, зав. отделением кардиологии УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шепель Руслан Николаевич – врач-кардиолог УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

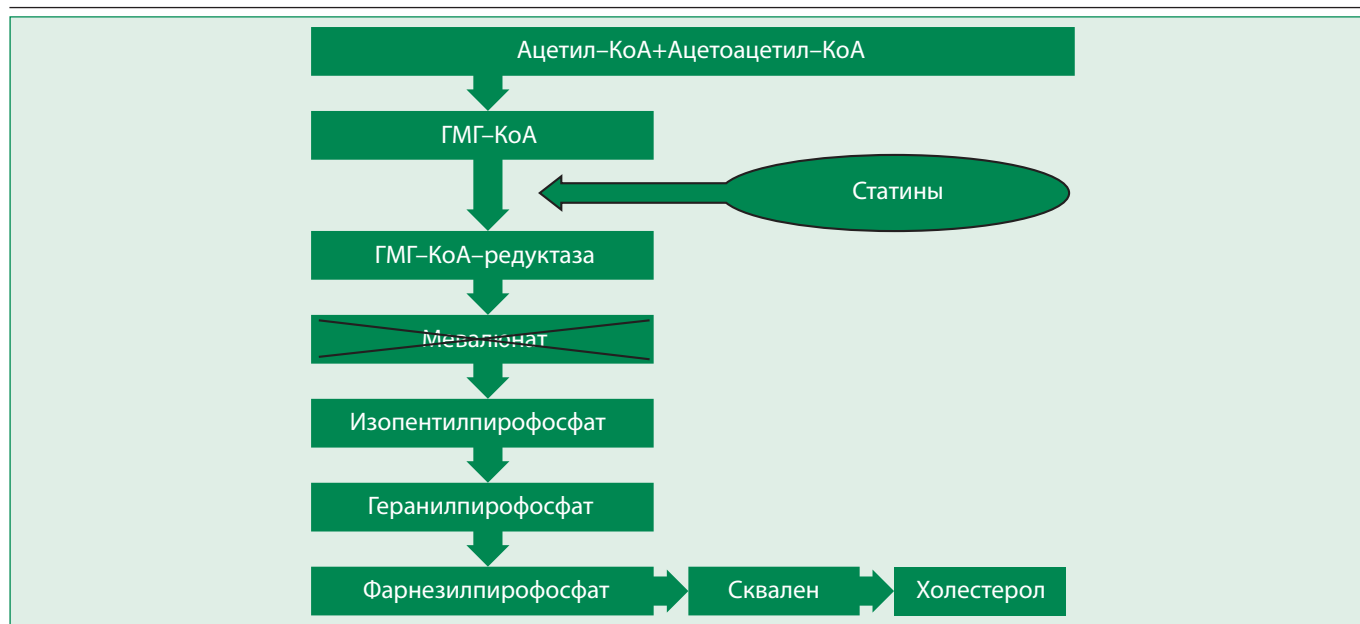


Рисунок 1. Механизм действия статинов

Как видно, спектр «нелипидного» влияния статинов крайне широк, что делает данный класс препаратов еще более ценным не только для врача-кардиолога, но и для врачей других специальностей.

Статины и риск развития инфекционных заболеваний

Некоторые исследователи подняли вопрос о возможном влиянии статинов на снижение частоты и тяжести бактериальных инфекций, в частности, пневмоний [4–6]. Данные лабораторных исследований показывают, что статины улучшают течение и исход инфекционных заболеваний из-за их антиоксидантных и противовоспалительных свойств [7]. К примеру, ин-

фекция, вызванная *Chlamidia pneumoniae*, сопровождается хроническим воспалением в сосудистой стенке. In vitro выраженность данного процесса при добавлении статинов становилась значительно ниже [8]. Другое исследование — пациентов с сахарным диабетом — показало положительную роль статинов в снижении частоты фатальных/нефатальных пневмоний [9]. Некоторые исследователи утверждают, что существуют внутригрупповые различия статинов в степени влияния на активность воспалительного процесса [10]. Лабораторное исследование показало значительное снижение уровня лейкоцитов крови у мышей с сепсисом, получавших аторвастатин, по сравнению с другими статинами и плацебо [11]. Результаты другого исследования

Таблица 1. Нелипидные (плейотропные) и гиполипидемические эффекты статинов

1. Уменьшение дисфункции эндотелия	- Сосудорасширяющее действие - Сохранение/восстановление барьерной функции эндотелия - Антиишемическое действие - Уменьшение патологической альбуминурии
2. Антитромботический эффект	- Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек - Способность предупреждать постоперационный тромбоз (АКШ)
3. Влияние на атерогенез	- Противовоспалительное действие - Антипролиферативное действие - Антиоксидантное действие - Предупреждение атеросклероза - Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек
4. Другие кардиальные эффекты	- Гипотензивный эффект - Регресс гипертрофии миокарда левого желудочка - Снижение частоты отторжения трансплантата - Профилактика рестенозов после перенесенной ангиопластики - Антиаритмическое действие - Предупреждение кальциноза аортального кольца и митрального клапана
5. Влияние на другие органы и системы	- Снижение риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера - Снижение риска развития остеопороза и переломов костей - Снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней.

на гемокультурах показали выраженный антимикробный эффект симвастатина в сравнении с флувастатином (возможно, это объясняется разницей в происхождении этих двух статинов: продукт грибковых ферментаций и химического синтеза, соответственно) [12].

Вопрос наличия бактериальных заболеваний, в частности пневмоний, у кардиологических больных является крайне актуальным. В клинической практике пневмония как осложнение течения хронической сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда, хронической почечной недостаточности и других заболеваний, не является редкостью. Доказать факт уменьшения риска развития пневмонии либо снижение степени тяжести протекания данного состояния на фоне приема статинов — задача, которую ставили перед собой многие ведущие исследователи. В настоящий момент существует ряд экспериментальных и клинических исследований, которые продемонстрировали, что использование статинов улучшает исход тяжелых инфекций. В то же время доказательства эффективности применения статинов при пневмонии оказались противоречивыми. В данной статье мы постараемся провести обзор крупных клинических исследований, которые описывают влияние статинов на выраженность инфекционных заболеваний.

JUPITER — международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовало 17802 человека (мужчины ≥ 50 лет и женщины ≥ 60 лет) у которых в анамнезе не было ССЗ, при этом уровень ХС ЛПНП у них был $< 3,4$ ммоль/л (при уровне триглицеридов в крови $< 5,6$ ммоль/л), а уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в крови достигал 2,0 мг/л и более. Исследуемые были рандомизированы на 2 подгруппы, в одной из которой участники принимали 20 мг розувастатина, во второй — плацебо. Результаты исследования свидетельствуют о том, что прием розувастатина у практически здоровых лиц в отсутствие гиперлипидемии, но при повышенном уровне вч-СРБ в крови приводит к снижению риска развития тяжелых

осложнений ССЗ [13]. Novack V. с соавт. проанализировали частоту заболеваемости пневмонией у участников исследования JUPITER [14]. Среди 17802 лиц, принимавших участие в исследовании, отмечено 214 случаев заболеваний пневмонией в группе розувастатина и 257 — в группе плацебо. При этом, если рассматривать факторы риска в отношении пневмонии, следует отметить, что 32% участников были в возрасте 70 лет и старше в начале исследования, 37,6% имели индекс массы тела ≥ 30 кг/м², 41,3% имели метаболический синдром, а 16% являлись курильщиками. Частота заболеваемости иными инфекционными заболеваниями представлена в табл. 2.

При анализе данных удалось выяснить, что в группе розувастатина было умеренное снижение заболеваемости пневмонией по сравнению с участниками группы плацебо (рис. 2).

Среди потенциальных механизмов, которые могли бы обеспечить защитный эффект статинов против инфекционных заболеваний, можно выделить: умеренное противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодуляторное, антиапоптотическое действия и механизм эндотелиальной защиты.

Таким образом, анализ данных исследования JUPITER подтвердил, что прием статинов (розувастатин) приводит к умеренному снижению заболеваемости пневмонией [14]. Кроме того, подобная динамика прослеживалась относительно гинекологических инфекций, инфекций желудочно-кишечного тракта, респираторных инфекций и грибковых инфекций. При этом положительного влияния на течение заболевания и уменьшение частоты встречаемости пациентов с сепсисом, вирусной инфекцией и инфекцией мочевыводящих путей при добавлении к терапии розувастатина не было отмечено.

В исследовании Vinogradova Y. с соавт. ставилась задача оценить связь между приемом статинов и риском развития внебольничной пневмонии [15]. На основе медицинской базы данных QResearch были составлены 2 группы по принципу случай-контроль. К каждому че-

Таблица 2. Распространенность инфекционных заболеваний среди лиц, участвовавших в исследовании JUPITER (n=17 802) [14]

Вид инфекционного заболевания	Группа розувастатина	Группа плацебо
Пневмония, n (%)	214 (1,12)	257 (1,35)
Любые респираторные инфекции, n (%)	2644 (17,36)	2688 (17,77)
Инфекции мягких тканей, n (%)	417 (2,23)	480 (2,58)
Инфекции желудочно-кишечного тракта, n (%)	334 (1,77)	342 (1,81)
Инфекции мочевыделительной системы, n (%)	798 (4,39)	787 (4,33)
Гинекологические инфекции, n (%)	200 (1,04)	252 (1,32)
Вирусные инфекции, n (%)	740 (4,04)	723 (3,94)
Грибковые инфекции, n (%)	130 (0,68)	164 (0,86)
Сепсис, n (%)	59 (0,31)	56 (0,29)

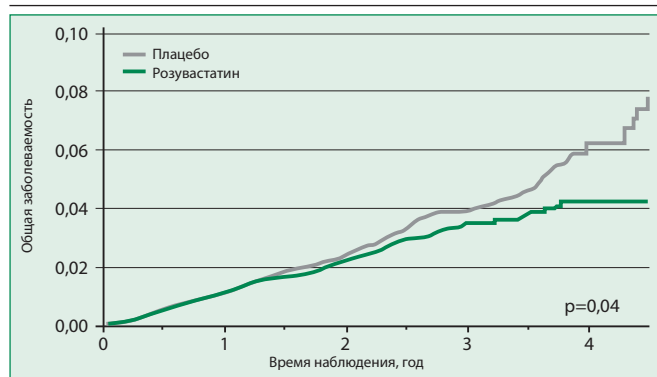


Рисунок 2. Распространенность пневмонии у участников исследования JUPITER (n=17 802) [14]

людеку, принимавшему статины, подбирались контроль из 4–5 человек того же пола, возраста, материально-го достатка, наличия факторов риска, коморбидности, использования антацидных средств, проведения вакцинации против гриппа и пневмококков. Исследуемые были в возрасте ≥ 45 лет. Подсчитывалось развитие пневмонии в период с 1996 по 2006 гг. Всего проанализировано 17755 случаев заболевания пневмонией и 80484 случаев контроля. Взаимосвязь между приемом статинов и риском развития пневмонии представлена в табл. 3.

Подводя итоги этого исследования, авторы указывают на снижение риска развития пневмонии у пациентов, принимавших статины в течение года до постановки диагноза, особенно у пациентов с назначением и приемом статинов в последние 28 дней до начала заболевания. Было установлено, что у принимавших статины риск развития пневмонии был на 22% ниже, чем у тех, кто их не принимал [доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,83, что означает высокую достоверность различий между сравниваемыми группами] [15]. Тем не менее, авторы считают, что необходимо провести рандомизированное контролируемое исследование, прежде чем рекомендовать прием статинов для предупреждения пневмонии.

Группа ученых из Дании, которые проводили популяционное когортное исследование, изучала влияние статинов при назначении их до госпитализации на снижение риска летального исхода, частоты развития бактериемии и легочных осложнений (плеврального выпота, абсцесса легкого, эмпиемы плевры или острого респираторного дистресс-синдрома) после перенесенной пневмонии [16]. В исследовании приняли участие 29900 взрослых пациентов, впервые госпитализированных по поводу пневмонии за период с 1 января 1997 по 31 декабря 2004 г. в Северной Дании. Данные по использованию статинов и других лекарственных средств, сопутствующим заболеваниям, социально-экономическим условиям, лабораторным показателям, сведения о частоте бактериемии, легочных осложнений после перенесенной пневмонии и смертельных исходов были получены из медицинской базы данных. Для расчета скорректированного отношения рисков летального исхода в течение 90 дней и относительных рисков бактериемии и легочных осложнений после госпитализации у пациентов, использовавших и не использовавших статины, применялся регрессионный анализ. Средний возраст участников исследования составил 73 года. Среди пациентов с диагнозом «пневмония» 1372 (4,6%) человека принимали статины на момент поступления в стационар. Из них 61% пациентов получали симва-статин, 15% — правастатин, 15% — аторвастатин и 9% — другие статины. Группу приема статинов, в основном, составляли пациенты в возрасте от 40 до 80 лет, в 2–5 раз чаще имевшие в анамнезе инфаркт миокарда или другую патологию сердечно-сосудистой системы, и реже — злокачественные новообразования, заболевания печени, деменцию. При этом 86,4% пациентов, получавших статины, имели сопутствующие заболевания по сравнению с 58,8% лиц, не использовавших статины. Летальность среди пациентов, применявших статины, при сравнении с не применявшими статины, была ниже и составила 10,3% против 15,7%

Таблица 3. Отношения риска развития пневмонии, связанного с приемом статинов в течение года до установления диагноза [15]

Лечение	Группа приема статинов (n=17 775)	Группа контроля (n=80 484)
Аторвастатин, n (%)	823 (4,6)	3341 (4,2)
Симвастатин, n (%)	1222 (6,9)	4659 (5,8)
Правастатин, n (%)	210 (1,2)	832 (1,0)
Флувастатин, n (%)	79 (0,4)	344 (0,4)
Розувастатин, n (%)	26 (0,1)	105 (0,1)
Любой статин, принимаемый в течение года, n (%)	2231 (12,6)	8759 (10,9)
Начало приема любого статина за 28 дней до начала заболевания, n (%)	1222 (6,9)	5444 (6,8)
Начало приема любого статина за 29–89 дней до начала заболевания, n (%)	819 (4,6)	2669 (3,3)
Начало приема любого статина за ≥ 90 дней до начала заболевания, n (%)	190 (1,1)	646 (0,8)

спустя 30 дней с момента госпитализации и 16,8% против 22,4% спустя 90 дней с момента госпитализации. При этом относительный риск летального исхода к 30 и 90 дню госпитализации составил 0,69 (95% ДИ 0,58–0,82) и 0,75 (95% ДИ 0,65–0,86), соответственно. Самый низкий показатель летальности наблюдался среди пациентов, применявших симва-статин. В противоположность использованию статинов на момент госпитализации, применение статинов в прошлом и текущее использование других сердечно-сосудистых препаратов (аспирина, ингибиторов АПФ) не привело к снижению летальности от пневмонии. У пациентов, использовавших статины, скорректированный относительный риск бактериемии составил 1,07 (95% ДИ 0,69–1,67), т.е., применение статинов не влияло на частоту развития бактериемии. При этом частота возникновения первичных и вторичных легочных осложнений (кровоизлияние, абсцесс легкого, эмпиема плевры, острый респираторный дистресс-синдром взрослых) была ниже у пациентов, принимавших статины, (1,5%) по сравнению с не принимавшими (2,1%), а скорректированный относительный риск возникновения легочных осложнений составил 0,69 (95% ДИ 0,42–1,14) [16]. Таким образом, применение статинов у пациентов с пневмонией существенно снижает уровень летальности и частоту возникновения легочных осложнений. В комментариях к данной публикации эффект от применения статинов объясняется их способностью снижать выраженность опосредованной С-реактивным белком воспалительной реакции на инфекционный процесс. При этом отмечается, что статины не столь эффективны для лечения острой инфекции, поскольку требуется время для достижения необходимой концентрации в плазме, при этом защитное действие статинов становится отчетливым лишь после достаточно длительного периода лечения препаратами.

Литература

- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32(14):1769–818.
- Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P. Plasma lipoprotein and renal function during simvastatin treatment. Diabetologia 1999; 38:447–51.
- Bonetti P.O., Lerman V.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? Eur Heart J 2003; 24(3): 225–248.
- Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS, et al. Statins and the risk of pneumonia: a population-based, nested case-control study. Pharmacotherapy 2007;27:325–32.
- van de Garde EM, Hak E, Souverein PC, et al. Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. Thorax 2006;61:957–61.
- Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, et al. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ACE inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:269–75.
- Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, et al. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. Lancet Infect Dis 2007;7(5):358–368.
- Dechend R, Gieffers J, Dietz R, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition reduces Chlamydia pneumoniae-induced cell interaction and activation. Circulation 2003;108(3):261–265.
- van de Garde EMW, Hak E, Souverein PC, et al. Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. Thorax 2006;61(11):957–961.

Заключение

Подводя итоги описанных выше клинических исследований, роль статинов в снижении риска развития инфекционных заболеваний, в частности, пневмоний, становится очевидной. Благодаря плеiotропным эффектам (противовоспалительному, антиоксидантному, иммуномодуляторному, антиапоптотическому действию и механизму эндотелиальной защиты) статины снижают риск развития инфекционных заболеваний. Это, безусловно, открывает новые направления применения данной группы препаратов.

Однако, согласно работе Daniel K.R. и соавт., у пациентов, принимающих статины, риск развития пневмонии оказался выше, чем у людей, которые не получали препараты, снижающие уровень холестерина [17]. Выводы получены на 1482 пациентах, получавших и 52787 не получавших статины. Относительный риск развития пневмонии у получавших статины против не получавших составил 1,15. Полученные данные отличаются от результатов большинства ранее проведенных исследований (в том числе и вышеописанных), которые показали, что статины обладают, наоборот, «защитным» эффектом. Однако у данного исследования есть ряд особенностей — выборки во многих отношениях являлись не сопоставимыми. Статины назначаются по конкретным показаниям и, потому, — определенно более тяжелым пациентам. Если бы выборки в исследовании были однородными, с выводами можно было бы согласиться.

Неоспоримым является тот факт, что пока еще слишком рано оценивать возможность назначения статинов при инфекционных заболеваниях, что подтверждает необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Montecucco F, Mach F. Update on statin-mediated anti-inflammatory activities in atherosclerosis. Semin Immunopathol 2009;31(1):127–142.
- Merx MW, Liehn EA, Graf J, et al. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. Circulation 2005;112(1):117–124.
- Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. J Antimicrob Chemother 2008;61(12):362–364.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med 2008;359:2195–2207.
- Novack V, MacFadyen J., Malhotra A. et al. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. CMAJ 2012; 184(7): E367–72.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Risk of pneumonia in patients taking statins: population-based nested case-control study. Br J Gen Pract 2011; 61(592): e742–e748.
- Thomsen R.W., Riis A., Kornum J., et al. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia. Arch Intern Med 2008; 168: 2081–2087.
- Daniels KR, Mansi IA, Magulick JP et al. The Impact of Statins on the Incidence of Bacteremia and Pneumonia in Military Personnel. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC): Presentation L1–297. San Francisco September 9–12, 2012.

Поступила: 30.04.2013
Принята в печать: 25.06.2013