



Влияние курения на плейотропные эффекты симвастатина при лечении больных ИБС с гиперлипидемией

Д.б.н., профессор В.А. Метельская, к.м.н. Л.Р. Газданова,
д.м.н., профессор И.Е. Колтунов

К настоящему времени во многих исследованиях показаны плейотропные эффекты статинов [1–5]. Статины оказывают противовоспалительное действие, о чем свидетельствует их способность снижать накопление провоспалительных соединений в атеросклеротической бляшке [6]; они ингибируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток – один из ключевых процессов атерогенеза; угнетают агрегационную активность тромбоцитов, тормозят активацию каскада свертывания и усиливают фибринолиз [7, 8], снижая, тем самым, тромбогенный потенциал сосудистой стенки; уменьшают окислительный стресс, а также улучшают функциональную активность эндотелия, способствуя, в основном, увеличению биодоступности оксида азота (NO) [9, 10].

в будущем можно ожидать значительного увеличения его вклада в смертность от ССЗ. Курение как фактор риска в два раза повышает риск развития ССЗ, ишемической болезни сердца (ИБС), поражений периферических артерий, хронической сердечной недостаточности, мозгового инсульта. Курение усиливает клинические проявления стенокардии и ускоряет развитие атеросклероза [13, 14].

Показано, что сам факт вдыхания табака приводит к острой (немедленной) эндотелиальной дисфункции вследствие подавления продукции NO и простаглицлина, а также через усиление окислительного стресса [15]. Курение запускает процесс хронического асептического воспаления в сосудистой стенке, что ускоряет развитие системного атеросклероза.

Представляется важным оценить эффективность симвастатина у больных ИБС с наличием нескольких факторов риска этого заболевания, в первую очередь курения и гиперлипидемии (ГЛП) [16]. В связи с этим актуален вопрос, имеются ли особенности гиполипидемического действия симвастатина в зависимости от статуса курения. Не меньший интерес представляет оценка существующих различий в тера-

Механизмы плейотропных эффектов статинов обусловлены в основном тем, что, блокируя биосинтез мевалоновой кислоты, эти препараты, в том числе и симвастатин (что было продемонстрировано в экспериментах на животных и клеточных культурах), снижают не только образование холестерина (ХС), но и продукцию изопре-ноидов, играющих существенную роль в посттрансляционной модификации целого ряда низкомолекулярных белков (ГТФ-

связывающие, или G-белки) – регуляторов многих внутриклеточных процессов [8, 11].

Курение является самой распространенной вредной привычкой в России у мужчин, среди которых курит 63% [12]. Вклад курения в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет у них 29%. В последние годы отмечается распространенность курения и среди женщин молодого возраста до 25%. Если сегодня вклад курения в смертность женщин от ССЗ составляет 2%, то



пии симвастином у курящих и некурящих в отношении плейотропных эффектов, а именно показателей системы гемостаза и функциональной активности сосудистого эндотелия.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение влияния курения на эффективность симвастина в отношении показателей системы гемостаза, эндотелиальной функции и липидного профиля у больных ИБС с ГЛП.

Материалы и методы

В работе представлены результаты открытого сравнительного клинического исследования. В исследование были включены 43 пациента (22 мужчин и 21 женщина) в возрасте 41–79 лет (средний возраст $59,4 \pm 7,9$ лет). У всех пациентов имелась документированная ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, либо ангиографически подтвержденная ИБС, либо положительная проба с физической нагрузкой, ФН) и ГЛП в виде изолированной гиперхолестеринемии (уровень общего ХС $\geq 5,0$ ммоль/л и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) $\geq 3,0$ ммоль/л) или ее сочетания с гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л). Критерии исключения были стандартными для проведения подобных исследований.

В зависимости от статуса курения все пациенты были разделены на 2 группы: I группа – никогда не курившие пациенты ($n = 23$) и II группа – активные курильщики – пациенты, имеющие в анамнезе более 5 лет табакокурения более 1 пачки сигарет в сутки ($n = 20$). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим показателям, показателям спектра липопротеидов (ЛП) плазмы крови. Все больные с ГЛП в течение 12 нед. принимали симвастин в дозе 40 мг/сут на фоне гипополипидемической диеты [17].

Физикальное обследование включало: осмотр, измерение уровней артериального давления (АД), частоты сердечных сокра-

щений (ЧСС), определение массы тела (кг), роста (см) и расчет индекса массы тела (ИМТ), а также наблюдения за состоянием и клиническими событиями, связанными с лечением.

Больным проводили пробу с ФН на велоэргометре (ВЭМ-проба) на фоне предварительной 48-часовой отмены препаратов, влияющих на ишемию миокарда (за исключением таблеток нитроглицерина по показаниям) на аппарате Shiller AT-60 (Швейцария) в положении пациента сидя со скоростью вращения педалей 60 об/мин по методике ступенчатой непрерывно возрастающей нагрузки. При проведении ВЭМ-пробы после 12-недельного курса терапии статином в случае отсутствия критериев ее прекращения ВЭМ-пробу выполняли до достижения такой же ЧСС, как и до начала лечения. Оценивали максимальную мощность ФН, показатели \max систолического артериального давления (САД) и диастолического АД (ДАД), \max ЧСС, двойного произведения (ДП) [(исходное САД \times исходная ЧСС)/100], \max ДП [(\max САД \times \max ЧСС)/100], индекс экономичности (ИЭ) (ДП/пороговая мощность), \max потребление кислорода, выраженное в метаболических единицах (МЕ) [МЕ = (90 + 3,44 \times пороговая мощность) / вес в кг].

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) изучали с помощью пробы с реактивной гиперемией с применением ультразвука высокого разрешения, согласно описанной методике [18] и протоколу Международной рабочей группы [19]. За 4–6 ч до начала исследования пациентам рекомендовали не курить, не заниматься спортом, не употреблять кофеин. Непосредственно перед исследованием пациент отдыхал лежа не менее 10 мин. Измерения диаметра правой плечевой артерии проводили с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Acuson 128 X P10» (США). Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. Результаты

оценивали по исходному диаметру плечевой артерии, величине абсолютного прироста ее диаметра и проценту прироста ЭЗВД к исходному размеру.

Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак у не куривших в этот день больных. Липидный спектр определяли в сыворотке, которую получали путем центрифугирования крови в течение 20 мин при 2500 об/мин и температуре 4° С. Концентрацию общего ХС и ТГ измеряли на автоанализаторе «Sapphire-400» с помощью ферментативных наборов «Human». Содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли на том же автоанализаторе после осаждения аполипопротеинов (апо) В-содержащих ЛП фосфорновольфраматом Na с 0,5 М раствором $MgCl_2$. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровень ХС не-ЛВП рассчитывали как разность между содержанием общего ХС и ХС ЛВП [20].

Параметры системы гемостаза определяли в цитратной плазме, которую получали из крови, взятой в пробирку с 3,8% раствором лимоннокислого Na. Уровень фибриногена оценивали с помощью метода Клаусса по скорости образования кровяного сгустка после добавления тромбина. Об активности фактора Виллебранда судили по скорости агрегации стандартной взвеси тромбоцитов человека под действием ристоминина в присутствии плазмы обследуемого пациента. Измерения осуществляли на анализаторе агрегации 220LA (НПФ «Биола», Россия) с применением программного обеспечения AGGR. Для построения стандартной кривой использовали не содержащую тромбоциты обедненную донорскую плазму. Фибринолитическую активность оценивали по времени спонтанного лизиса сгустка, образованного эуглобулиновой фракцией (ВЛСЭФ) плазмы крови в ответ на добавление $CaCl_2$.

Стандартизацию и контроль качества анализа биохимических



Таблица 1. Динамика уровня липидов и ЛП сыворотки крови в зависимости от статуса курения пациентов исходно, через 6 и 12 недель приема симvastатина (M ± SD)

Показатель ммоль/л	I гр. (некурящие)			II гр. (курящие)		
	исходно	через 6 нед.	через 12 нед.	исходно	через 6 нед.	через 12 нед.
Общий Х	6,9 ± 1,07	4,8 ± 0,69 ^{aaa}	4,6 ± 0,73 ^{ввв}	6,8 ± 1,4	5,3 ± 1,09 ^{aaa,б}	4,9 ± 0,84 ^{ввв,б}
ХС ЛНП	4,8 ± 1,02	2,9 ± 0,72 ^{aaa}	2,8 ± 0,71 ^{ввв}	4,6 ± 1,62	3,3 ± 1,07 ^{aaa}	2,95 ± 0,83 ^{ввв}
ХС неЛВП	5,6 ± 1,05	3,5 ± 0,8 ^{aaa}	3,3 ± 0,74 ^{ввв}	5,5 ± 1,55	4,1 ± 1,18 ^{aaa}	3,7 ± 0,94 ^{ввв}
ХС ЛВП	1,3 ± 0,43	1,3 ± 0,36	1,3 ± 0,38	1,3 ± 0,77	1,2 ± 0,26	1,2 ± 0,30
ТГ (Ме, квартили)	1,51 (1,04–2,27)	1,15a (0,72–1,55)	0,92в (0,65–1,3)	1,9 (1,12–2,7)	1,69 (1,1–2,22)	1,41в (1,07–1,91)

Примечание: а р < 0,05, аа р < 0,01, ааа р < 0,001 – достоверность между исходным значением и через 6 нед.; б р < 0,05, бб р < 0,01, ббб р < 0,001 – достоверность между значением через 6 нед. и 12 нед.; в р < 0,05, вв р < 0,01, ввв р < 0,001 – достоверность между исходным значением и через 12 нед.

параметров проводили в соответствии с требованиями федеральной системы внешней оценки качества исследований (ФСВОК).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов статистических программ SPSS 14.0 и STATISTICA 6.0. Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Ме) и нижняя (25%) и верхняя (75%) квартили в зависимости от типа распределения. Достоверность отличий между двумя группами проверяли с помощью t-критерия Стьюдента или непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При парных сравнениях уровней показателей внутри групп исходно и через 12 недель после лечения применяли парный критерий Вилкоксона. Уровнем статистической значимости считали р < 0,05.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ гиполипидемического действия симvastатина у курящих и некурящих больных ИБС с ГЛП показал, что влияние препарата более динамично развивается в первые 6 недель терапии. Как видно из таблицы 1, в группе некурящих пациентов через 6 недель приема препарата концентрация общего ХС в сыворотке крови достоверно снизилась на 30,7% от исходного уровня; в то же время у курящих пациентов в первые 6 недель концентрация общего ХС хотя и снизилась достоверно на 22,2%, но снижение оказалось менее выраженным, чем у некурящих (с тенденцией к достоверности между группами р = 0,06). К концу 12 нед. лечения симvastатином уровень общего ХС в группе некурящих пациентов по сравнению с 6 нед.

практически не изменялся, тогда как в группе курильщиков наблюдалось достоверное дополнительное снижение этого показателя на 7,9% (р = 0,046).

Результаты, представленные в таблице 1, демонстрируют также достоверное снижение концентрации ТГ в группе некурящих пациентов через 12 нед. с 1,51 до 0,92 ммоль/л (Ме) (р = 0,028); причем в первые 6 нед. имело место более выраженное и достоверное снижение уровня ТГ (р = 0,045) по сравнению с последующими 6 нед. (р = 0,74). В группе курящих пациентов уровень ТГ через 6 нед. приема симvastатина практически не снизился и лишь через 12 нед. изменения достигли статистической значимости: медиана уровня ТГ составила 1,41 ммоль/л по сравнению с исходным значением 1,9 ммоль/л (р = 0,03).

Сравнение зависимости липидснижающей эффективности симvastатина от наличия мощного фактора риска – курения – показало, что целевых значений по уровню общего ХС достигли 34,8% и 52,2% некурящих и 25,0% и 35,0% курящих пациентов через 6 и 12 недель соответственно, с тенденцией к достоверно более выраженному снижению уровня ХС атерогенных ЛП у некурящих (см. рис.).

В первые 6 нед. лечения в группе некурящих пациентов целевых значений ТГ (< 1,7 ммоль/л) достигло 87% пациентов, тогда как в группе курильщиков только 50% (р < 0,05). Через 12 нед. приема генерика симvastатина сохраняется статистически значимое различие по количеству пациентов, достигших целевого уровня по ТГ между

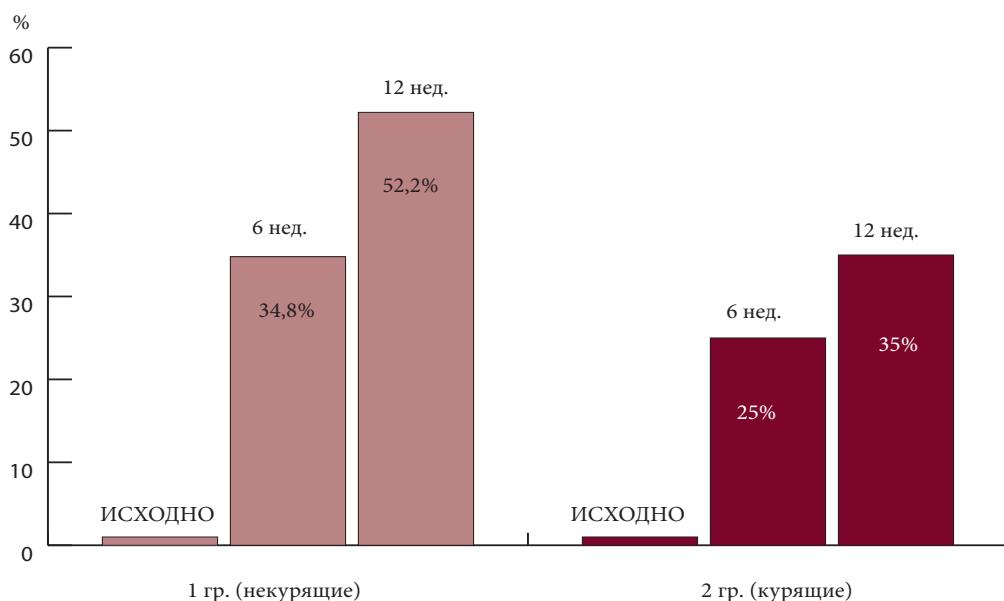


Рис. Доля пациентов, достигших целевого уровня общего ХС на фоне приема симvastатина



группами некурящих и курящих пациентов – 87% и 55% соответственно ($p < 0,04$).

Таким образом, курение несколько препятствует развитию гипополипидемического эффекта симвастина; по результатам 6- и 12-недельного приема препарата отмечено более выраженное его положительное действие на липидный профиль некурящих пациентов. Об этом свидетельствует процент снижения содержания липидов и большее число некурящих пациентов, достигших целевого уровня общего ХС, на фоне отсутствия достоверных изменений концентрации ТГ в первые 6 нед. приема препарата в группе курильщиков. Однако разница между значениями общего ХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП, в группах курящих и некурящих с течением времени сокращается, и курильщики как бы «нагоняют» значениями некурящих пациентов.

Проблема коррекции гиперкоагуляции и снижения фибринолиза у больных ИБС не менее актуальна, чем достижение у них адекватного контроля уровня липидов. В связи с этим одной из основных задач исследования был анализ влияния симвастина на показатели системы гемостаза в зависимости от статуса курения пациента.

Пациенты обеих групп исходно не различались по показателям параметров системы гемостаза: уровню в плазме крови фибриногена, активности фактора Виллебранда и фибринолитической

активности (табл. 2). На фоне 12-недельной терапии симвастином отмечено достоверное снижение уровня фибриногена как у некурящих пациентов (I группа) на $24,1 \pm 24,2\%$ ($p = 0,001$), так и у курильщиков (II группа) на $39,5 \pm 34,5\%$ ($p = 0,0003$). Хотя у курящих пациентов эти изменения были более выраженными, различия между группами не достигли статистической достоверности.

Литературные данные о влиянии статинов на систему гемостаза носят противоречивый характер. Так, в одних контролируемых клинических исследованиях с использованием статинов показано, что эти препараты практически не влияют на уровень фибриногена [1, 21]. В то же время опубликованы работы, свидетельствующие об эффективности статинов в отношении снижения уровней фибриногена [22]. В настоящем исследовании для симвастина, принимаемого в дозе 40 мг/сут, показан один из плеiotропных эффектов в виде снижения уровня фибриногена, избыток которого сопряжен с гиперкоагуляцией; обнаруженный эффект не зависел от статуса курения.

Увеличение в плазме крови активности фактора Виллебранда, продуцируемого, в основном, клетками эндотелия, служит свидетельством нарушения их функциональной активности, или дисфункции эндотелия. Так, было показано, что у больных ИБС с ГЛП IIa и IIb типов активность

фактора Виллебранда достоверно выше, чем у больных ИБС с нормальным уровнем липидов. Кроме того, отмечалась тенденция к повышению в плазме крови активности фактора Виллебранда у курильщиков по сравнению с некурящими [23]. При оценке активности фактора Виллебранда у всей когорты пациентов после 12 нед. приема препарата выявлена достоверная динамика снижения активности на 18,8% ($p = 0,005$). Однако анализ по группам в зависимости от статуса курения показал, что это снижение обусловлено изменениями активности фактора Виллебранда, в основном, за счет группы некурящих пациентов, где изменения носили достоверный характер, тогда как у курильщиков активность фактора Виллебранда хотя и несколько снижалась, но не достигала статистической значимости (табл. 2).

Возможно, наличие дополнительного фактора риска – курения, негативно влияющего на целостность эндотелиального монослоя сосудистой стенки и способствующего выбросу в кровь избыточных количеств фактора Виллебранда в сочетании с его повышенной активностью, стало препятствием для полноценной положительной динамики этого показателя у курящих пациентов. Вместе с тем, учитывая некоторую его динамику (снижение на 11%), нельзя исключить и более медленное развитие отдельных плеiotропных эффектов симвастина

Таблица 2. Динамика концентрации фибриногена, активности фактора Виллебранда и фибринолиза исходно и через 12 нед. приема симвастина ($M \pm SD$)

Значения	Фибриноген (г/л)	Фактор Виллебранда (%)	ФА (мин)
I гр. (некурящие)			
Исходно	$4,89 \pm 1,25$	$168,8 \pm 69,8$	256 ± 69
Через 12 нед.	$3,69 \pm 1,48$	$123,7 \pm 69,9$	233 ± 89
Δ	$-1,20 \pm 1,23$ aaa	$-45,3 \pm 72,9$ aa	$-22,9 \pm 39,4$ a
$\Delta \%$	$-24,1 \pm 24,2$ aaa	$-20,9 \pm 47,4$ aa	$10,1 \pm 17,5$ a
II гр. (курящие)			
Исходно	$5,39 \pm 1,17$	$171,6 \pm 83,2$	247 ± 85
Через 12 нед.	$3,28 \pm 1,91$	$152,9 \pm 83,8$	209 ± 55
Δ	$-2,11 \pm 1,72$ aaa	$-18,8 \pm 49,0$	$-42,5 \pm 100,9$
$\Delta \%$	$-39,5 \pm 34,5$ aaa	$-11,0 \pm 31,4$	$-7,5 \pm 6,3$

Примечание: a $p < 0,05$, aa $p < 0,01$, aaa $p < 0,001$ достоверность между исходным значением и значением через 12 нед. лечения; Δ – изменение в абсолютных единицах, $\Delta \%$ – изменение в процентах.



Таблица 3. Показатели физической работоспособности пациентов (M ± SD)

Показатель	I гр. (некурящие)		II гр. (курящие)	
	исходно	через 12 нед.	исходно	через 12 нед.
max мощность (Вт)	96,43 ± 22,76	103,57 ± 21,34a	97,06 ± 36,32	108,82 ± 33a
max ЧСС (уд/мин)	120,38 ± 18,75	125,24 ± 20,46aa	120,29 ± 22,73	120,77 ± 16,89
max САД (мм рт. ст.)	184,52 ± 24,77	190,38 ± 23,29	180,94 ± 29,81	191,65 ± 24,66a
Max ДАД (мм рт. ст.)	97,62 ± 10,5	99,71 ± 8,3	99,71 ± 9,51	101,18 ± 10,16
ДП (усл. ед.)	96,37 ± 17,81	100,27 ± 22,58	96,32 ± 21,78	99,62 ± 13,58
max ДП (усл. ед.)	223,34 ± 49,25	239,86 ± 53,95a	222,61 ± 71,32	233,23 ± 53,61
ИЭ	1,07 ± 0,38	1,01 ± 0,32	1,17 ± 0,6	1,03 ± 0,48
МЕ	5,47 ± 1,19	5,76 ± 0,97	5,23 ± 1,58	5,71 ± 1,41a

Примечание: a 0,05 < p < 0,1, aa p < 0,05 достоверность между исходным значением и через 12 нед. лечения.

у курящих пациентов, которое, возможно, достигнет достоверности при более длительном лечении. Таким образом, снижение активности фактора Виллебранда у некурящих можно отнести к положительным плейотропным эффектам препарата.

При анализе времени лизиса кровяного сгустка, образованного эуглобулиновой фракцией крови (ВЛСЭФ) как показателя активности фибринолиза в группе некурящих пациентов была обнаружена тенденция в сторону сокращения времени лизиса сгустка, свидетельствующая об активации процесса фибринолиза (табл. 2). В то же время в результате терапии симвастатином изменений фибринолитической активности в группе курящих пациентов не отмечалось. Вероятно, наличие курения как дополнительного фактора риска стало препятствием для реализации плейотропного эффекта симвастатина в отношении фибринолитической активности.

С целью оценки влияния симвастатина на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в данном исследовании пациентам обеих групп проведены манжеточная (ЭЗВД) и ВЭМ-проба. С помощью непараметрического парного критерия Вилкоксона у некурящих пациентов выявлено статистически значимое нарастание диаметра плечевой артерии во время проведения манжеточной пробы как до лечения (на 4,1%, p = 0,006), так и через 12 недель терапии симвастатином (на 4,8%, p = 0,0006). Иными словами, у некурящих больных

ИБС с ГЛП в результате лечения имело место умеренное улучшение ЭЗВД. В группе курящих до лечения имелась лишь тенденция к увеличению диаметра плечевой артерии при проведении манжеточной пробы, однако терапия симвастатином сопровождалась выраженным, практически двукратным, увеличением ЭЗВД (на 9,2%, p = 0,001).

Спустя 12 нед. лечения в группе некурящих пациентов зафиксировано достоверное увеличение (на 4%) max ЧСС, достигнутой при ВЭМ-пробе (p < 0,04). В этой же группе отмечена тенденция к увеличению max мощности выполненной ФН и max ДП, что свидетельствует о некотором увеличении физической работоспособности больных (табл. 3).

В группе курящих пациентов достоверно значимых изменений показателей физической работоспособности не выявлено, но отмечена тенденция к увеличению max. мощности выполненной ФН (на 12%), max САД (на 6%) и max потребления кислорода миокардом (на 9%), основного показателя аэробных возможностей организма, выраженного в МЕ.

Результаты, полученные при проведении пробы с ФН, продемонстрировали увеличение физической работоспособности и возрастание аэробных возможностей организма, о чем свидетельствует увеличение таких показателей, как max мощность, max ЧСС, max САД, величины ДП и показателя max потребления кислорода миокардом (МЕ). Иными словами, вне зависимо-

сти от статуса курения пациента лечение его симвастатином сопровождалось повышением толерантности к ФН уже через 12 нед., а в группе курильщиков намечалась положительная тенденция к увеличению максимального потребления кислорода.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования у больных ИБС с ГЛП с разным статусом курения выявлена определенная специфика действия симвастатина: независимое от статуса курения снижение уровня фибриногена и улучшение ЭЗВД, замедленный гиполипидемический эффект и неэффективность влияния препарата на активность фактора Виллебранда и фибринолиз у курильщиков. Полученные результаты комплексной оценки гиполипидемического и ряда нелипидных эффектов симвастатина дают основание ожидать несколько отсроченное во времени наступление эффекта препарата у курящих пациентов. Это может служить обоснованием необходимости титрования дозы препарата при не достижении целевого уровня общего ХС и/или ТГ не ранее, чем через 12 нед. терапии.

Симвастатин в дозе 40 мг/сут целесообразно использовать у больных ИБС с ГЛП с целью одновременной коррекции повышенного уровня общего ХС и ТГ крови, нарушений свертывающей системы и фибринолиза, а также улучшения показателей физической работоспособности. ☺