

## Связь изменений уровней липидов и маркеров воспаления и гемостаза, произошедших во время приема статинов, у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ

Е.В. ПОКРОВСКАЯ, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ, Н.А. ВАУЛИН, А.Д. ДЕЕВ

Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины Минздрава Российской Федерации; 119828 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

### Relationship Between Lipid Lowering and Changes of Hemostasis and Inflammation During Use of Statins in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome

E.V. POKROVSKAYA, N.A. GRATSIANSKY, N.A. VAULIN, A.D. DEEV

Research Institute for Physicochemical Medicine, Center of Atherosclerosis; ul. Malaya Pirogovskaya, 1a, 119828 Moscow, Russia

**Цель.** Проанализировать связь между изменениями уровней липидов и параметров гемостаза и воспаления в ранее опубликованном сравнительном исследовании некоторых биологических эффектов правастатина и atorvastatina у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСБП ST). **Методы.** Девяносто больных ОКСБП ST, леченных аспирином и гепарином, рандомизированы к открытому приему правастатина в дозе 40 мг/сут ( $n=31$ ) и atorvastatina в дозах 10 ( $n=30$ ) или 40 мг/сут ( $n=29$ ). Исходно, на 7-й и 14-й дни определяли уровни комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ), фрагмента протромбина 1+2 (Ф 1+2), D-димера, фактора Виллебранда, С-реактивного белка (С-РБ) и оценивали агрегацию тромбоцитов. Объединив больных всех групп, рассчитывали коэффициент корреляции Спирмана для средних дельт всех показателей  $\{[(\text{исходный} - \text{день } 7) + (\text{исходный} - \text{день } 14)]/2\}$ . Все больные были разделены на квартили по величине абсолютного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) за 14 дней. **Результаты.** Уровни ХС ЛПНП и общего ХС достоверно снизились во всех группах (atorvastatin 40 мг/сут  $\gg$  atorvastatin 10 мг/сут и правастатина). В отличие от правастатина применение atorvastatina сопровождалось повышением уровней Ф 1+2, ТАТ и снижением уровня фактора Виллебранда. Агрегация тромбоцитов уменьшилась только в группе atorvastatin 40 мг/сут ( $p<0,05$ ), уровень С-РБ снизился в объединенной группе atorvastatin ( $p<0,05$ ). Наиболее тесная корреляция отмечена между изменениями липидов и фактора Виллебранда ( $r=0,25$ ,  $p=0,018$ , и  $r=0,23$ ,  $p=0,032$ , для общего ХС и ХС ЛПНП соответственно). Поквартильный анализ показал, что уровень фактора Виллебранда снижался только у больных с выраженным снижением ХС ЛПНП (квартили 2—4). Обратная корреляция выявлена между изменениями общего ХС и ТАТ ( $r=-0,22$ ,  $p=0,039$ ), С-РБ и ХС ЛПВП ( $r=-0,24$ ,  $p=0,03$ ). Уровни ТАТ и Ф 1+2 достоверно нарастали у больных, достигших уровня ХС ЛПНП  $<2,5$  ммоль/л к 14-му дню, и имели тенденцию к снижению у остальных больных. Связи между изменениями липидов и агрегации тромбоцитов выявлено не было. **Заключение.** Быстрое (за 14 дней) изменение некоторых параметров гемостаза, у больных ОКСБП ST, принимавших различные статины, было связано со степенью снижения липидов, вероятно, независимо от применяемого статина. Наиболее тесной была связь между изменениями уровней липидов и фактора Виллебранда.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST; гиполипидемическая терапия; atorvastatin; pravastatin; гемостаз.

**Aim.** To analyze relationship between changes of lipid levels and parameters of hemostasis and inflammation in a previously reported comparative study of some biological effects of pravastatin and atorvastatin in patients with non ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS). **Methods.** Ninety aspirin and heparin treated patients with NSTEMACS were randomized to open pravastatin 40 mg/day ( $n=31$ ) and atorvastatin 10 ( $n=30$ ) or 40 mg/day ( $n=29$ ). At baseline, on days 7 and 14 we measured levels of thrombin-antithrombin complex (TAT), prothrombin fragments 1+2 (F1+2), D-dimer, von Willebrand factor (vWF) and C-reactive protein (CRP) and assessed platelet aggregation. Spearman correlation coefficients were calculated for mean deltas of all parameters  $\{[(\text{baseline} - \text{day } 7) + (\text{baseline} - \text{day } 14)]/2\}$  for all patients. The patients were divided into quartiles according to absolute LDL CH lowering by day 14. **Results.** Levels of LDL and total CH significantly decreased in all groups (atorvastatin 40 mg/day  $\gg$  atorvastatin 10 mg/day  $>$  pravastatin). Contrary to pravastatin the use of atorvastatin was associated with increases of F 1+2, TAT, and decrease of vWF. Platelet aggregation decreased only in atorvastatin 40 mg/day group ( $p<0.05$ ) and CRP decreased in combined atorvastatin group ( $p<0.05$ ). Most pronounced relationship existed between changes of lipid levels and vWF. Lowering of total and LDL CH correlated positively with decreases of vWF ( $r=0.25$ ,  $p=0.018$ , and  $r=0.23$ ,  $p=0.032$ , respectively) and quartile analysis showed that vWF decreased only in patients with marked LDL CH lowering (quartiles 3, 4). Negative correlation was found between changes of total CH and those of TAT ( $r=-0.22$ ,  $p=0.039$ ), and between changes of CRP and HDL CH ( $r=-0.24$ ,  $p=0.03$ ). TAT and F 1+2 levels significantly increased in those patients in whom LDL CH level  $<2.5$  mmol/l was achieved by day 14 and tended to decrease in other patients. No relationship was found between changes of lipids and platelet aggregation. **Conclusion.** Rapid (in 14 days) changes of some parameters of hemostasis occurring during treatment of patients with NSTEMACS with various statins were related to degree of lipid lowering possibly irrespective of a statin used. Most evident was relationship between changes of lipids and von Willebrand factor.

**Key words:** acute coronary syndrome, non-ST elevation; lipid lowering; atorvastatin; pravastatin; hemostasis.

Kardiologia 2004;7:40—45

#### Список сокращений

ГМГ-КоА-редуктаза	Гидроксиметилглутарил коэнзим А редуктаза	ХС ЛПВП	Холестерин липопротеинов высокой плотности
ДИ	Доверительный интервал	ХС ЛПНП	Холестерин липопротеинов низкой плотности
ИЛ-6	Интерлейкин-6	ОКС БП ST	Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
КБС	Коронарная болезнь сердца	ОХС	Общий холестерин
		СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
		С-РБ	С-реактивный белок
		ТАТ	Комплекс тромбин—антитромбин
		ТГ	Триглицериды
		Ф 1+2	Фрагмент протромбина 1+2

© Коллектив авторов, 2004

© Кардиология, 2004

Обусловлены ли так называемые плейотропные эффекты статинов (в том числе влияние на воспаление и гемостаз) достигаемым при их применении снижением уровней липидов или в их основе лежат «нелипидные» механизмы, до сих пор неясно. Нами проведено сравнение некоторых «плейотропных» эффектов двух различных представителей класса статинов — правастатина и аторвастатина — у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST* — ОКС БП *ST* [1, 2]. Ранее сообщалось, что во время приема этих препаратов изучавшиеся характеристики воспаления и тромбообразования изменялись по-разному. Это могло быть обусловлено как различиями в физико-химических свойствах аторвастатина и правастатина, так и их разной гиполлипидемической активностью. В настоящей работе представлен анализ взаимосвязи выявленных нами изменений показателей воспаления и гемостаза с изменениями уровней липидов крови независимо от применявшегося препарата.

### Материал и методы

В открытое сравнительное рандомизированное исследование были включены 90 больных с ОКС БП *ST* обоего пола в возрасте от 41 года до 75 лет независимо от исходного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Критерии включения и не включения в исследование, процесс рандомизации, характеристика проводившейся терапии подробно описаны в предшествующих публикациях этой работы [1, 2]. К приему правастатина (40 мг/сут) был рандомизирован 31, к приему аторвастатина в дозах 10 и 40 мг/сут — соответственно 30 и 29 больных. Первую дозу препарата больные получали в пределах 24 ч от приступа боли, послужившего поводом для госпитализации, далее прием статина продолжался в течение 2 нед.

Подробное описание больных, включенных в исследование, представлено ранее [1, 2]. Средний возраст больных составил  $64 \pm 10$  лет, мужчин был 51%. 83% больных страдали артериальной гипертензией, 13% — сахарным диабетом, 33% ранее перенесли инфаркт миокарда, 7% — нарушение мозгового кровообращения. Депрессии сегмента *ST* на ЭКГ и признаки некроза в миокарде (повышение содержания КФК более двух норм) отмечены соответственно у 78 и 31% больных. Статистически значимых различий между группами по исходным характеристикам не было.

Кровь брали в первое утро госпитализации до начала приема статинов, на 7-й и 14-й дни утром с 8 до 9 ч натощак. Для определения липидов крови, С-реактивного белка (С-РБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) использовали сыворотку крови. Показатели гемостаза определяли в цитратной плазме. Образцы сыворотки и плазмы замораживали и хранили при  $-70^\circ\text{C}$ . Общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ) определяли ферментативным колориметрическим методом, ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда. С-РБ, ИЛ-6 и показатели гемостаза определяли иммуноферментным методом *ELISA*. Число лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов определялось в указанные сроки в лаборатории Городской клинической больницы №29. Спонтанную агрегацию тромбоцитов оценивали в богатой тромбоцитами цитратной плазме по кривой среднего

размера агрегатов. Методики взятия крови и определения липидов и изучавшихся показателей гемостаза и воспаления подробно описаны ранее [1, 2].

При проведении анализа взаимосвязи между изменениями липидных и «нелипидных» показателей были объединены больные всех 3 групп. Корреляционный анализ проводился для средних дельт показателей, которые рассчитывались по формуле:

$$[(X7 - X1) + (X14 - X1)]/2,$$

где  $X$  — значение показателя в указанный день. Рассчитывался коэффициент корреляции Спирмана, так как не все показатели имели нормальное распределение.

С помощью одно- и многофакторного регрессионного логистического анализа оценивали, связано ли применение разных статинов с изменением «нелипидных» показателей. В многофакторный анализ включали факторы, отобранные при однофакторном анализе, с уровнем значимости менее 0,1.

Кроме того, все больные были разделены на квартили в зависимости от степени снижения уровня ХС ЛПНП. Был проведен анализ изменений «нелипидных» показателей в каждом квартиле. Изменения «нелипидных» показателей были оценены также отдельно у больных, достигших и не достигших целевого уровня ХС ЛПНП (менее 2,5 ммоль/л) к 14-му дню.

### Результаты исследования

Изменения липидов крови, показателей воспаления и гемостаза во время приема двух препаратов класса статинов были подробно охарактеризованы ранее [1, 2]. В табл. 1 представлены уровни липидов крови, а также «нелипидных» показателей, изменения которых не были разнонаправленными у больных, получавших разные препараты класса статинов.

**Изменения липидов крови.** Уровни ОХС и ХС ЛПНП к 7-му дню снизились соответственно на 16 и 24% ( $p < 0,01$ ), к 14-му дню — на 23 и 31% ( $p < 0,01$ ). Достоверно более выраженное изменение обоих показателей было отмечено при применении аторвастатина 40 мг/сут в сравнении с каждой из двух других групп. К 14-му дню целевого уровня ХС ЛПНП (менее 2,5 ммоль/л) достигли 49% всех больных, включенных в исследование, 40% больных, получавших правастатин, 35% — аторвастатин 10 мг/сут и 71% — аторвастатин 40 мг/сут. Уровень ХС ЛПВП как на 7-й, так и на 14-й день был ниже исходного у всех больных ( $p < 0,01$ ), причем степень его снижения достоверно не различалась между группами. Уровень ТГ повысился (при рассмотрении всех больных вместе) на 7-й день в сравнении с исходным уровнем на 39% ( $p < 0,01$ ). На 14-й день повышение уровня ТГ (на 30% от исходного) стало недостоверным для всех больных, а также для обеих групп аторвастатина, но все еще сохраняло статистическую значимость для правастатина ( $p < 0,01$ ).

**Изменения показателей воспаления.** Применение аторвастатина (по данным анализа объединенной группы аторвастатина) сопровождалось небольшим, но достоверным снижением уровня С-РБ на 14-й день — на 18% ( $p < 0,05$ ). У больных, получавших правастатин, достоверных изменений уровня С-РБ не было отмечено. Существенных изменений уровня ИЛ-6 ни в одной группе не было выявлено. При объединенном анализе

Таблица 1. Уровни липидов крови, показателей гемостаза и воспаления (все больные)

Показатель	До рандомизации	7-й день	14-й день
Общий ХС, ммоль/л	5,67±1,21	4,68±1,04**	4,31±1,08**
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,90±1,05	2,89±0,90**	2,61±0,93**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,29	0,96±0,20**	0,99±0,23**
ТГ, ммоль/л	1,44±1,06	1,73±0,85**	1,56±0,67
Лейкоциты, тыс/мкл	7,42±2,18	6,87±1,90*	7,02±2,12
СОЭ, мм/ч	15,88±12,17	21,09±12,38**	20,79±12,66**
С-РБ, мг/л	6,25±6,47	6,60±8,27	5,77±5,76
ИЛ-6, пкг/мл	23,06±31,86	22,98±30,67	22,68±32,09
D-димер, нг/мл	883±525	1046±559**	741±321*

Примечание. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем.

всех 3 групп также не было найдено достоверных изменений уровней ИЛ-6 и С-РБ (см. табл. 1).

При анализе объединенной группы больных отмечено статистически значимое увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) на 109% ( $p < 0,01$ ) и 123% ( $p < 0,01$ ) на 7-й и 14-й дни соответственно. На 7-й день произошло небольшое, но статистически значимое снижение числа лейкоцитов (на 2,5%;  $p = 0,03$ ). На 14-й день достоверного отличия числа лейкоцитов от исходного не было выявлено (см. табл. 1).

**Изменения показатели гемостаза.** Изменения показателей гемостаза на фоне приема двух препаратов класса статинов были разнонаправленными. Применение правастатина сопровождалось статистически значимым уменьшением содержания D-димера и фрагмента протромбина 1+2 (Ф 1+2) на 14-й день, снижением уровня комплекса тромбин—антитромбин (ТАТ) на 7-й и 14-й дни, повышением уровня фактора Виллебранда к 7-му дню с возвращением к исходному значению на 14-й день. Применение аторвастатина сопровождалось достоверным повышением показателей активности и образования тромбина ТАТ и Ф 1+2 и снижением уровня фактора Виллебранда на 7-й и 14-й дни. Отличие уровня D-димера от исходного к 14-му дню в обеих группах аторвастатина оказалось статистически недостоверным. При объединении всех больных, вошедших в исследование, уровень D-димера возрос к 7-му ( $p < 0,01$ ) и снижился к 14-му дню ( $p < 0,05$ ; см. табл. 1).

**Анализ связи изменения уровней липидов и показателей гемостаза.** При корреляционном анализе выявлена прямая связь между снижением фактора Виллебранда и двух основных липидных показателей — ОХС, ХС ЛПНП (коэффициенты корреляции Спирмана соответственно 0,25,  $p = 0,02$  и 0,23,  $p = 0,03$  для ОХС и ХС ЛПНП; табл. 2). При разделении всех больных на quartили по степени снижения уровня ХС ЛПНП было установлено, что у больных с выраженным снижением этого показателя уровень фактора Виллебранда достоверно снизился, в то время как при минимальном снижении уровня ХС ЛПНП достоверных изменений значений этого фактора не произошло (рис. 1).

Выявлена обратная связь между изменениями показателей образования и активности тромбина (Ф 1+2,

ТАТ) и ОХС. Коэффициент корреляции Спирмана для изменения уровней ТАТ и ОХС составил  $-0,22$ ,  $p = 0,04$  (см. табл. 2), причем у больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП за 2 нед, уровни ТАТ и Ф 1+2 достоверно повысились, а у не достигших целевого значения достоверных изменений уровней ТАТ и Ф 1+2 не было найдено (рис. 2, 3).

По данным одно- и многофакторного анализа в модели логистической регрессии, наиболее сильной была ассоциация изменений ряда показателей гемостаза, с применением определенного статина [2]. При-

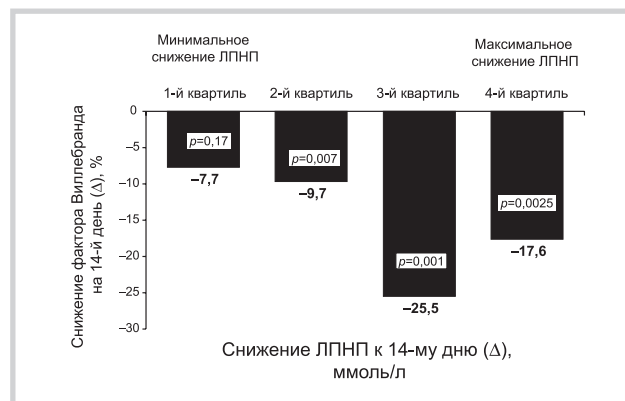


Рис. 1. Изменения уровней ХС ЛПНП и фактора Виллебранда.

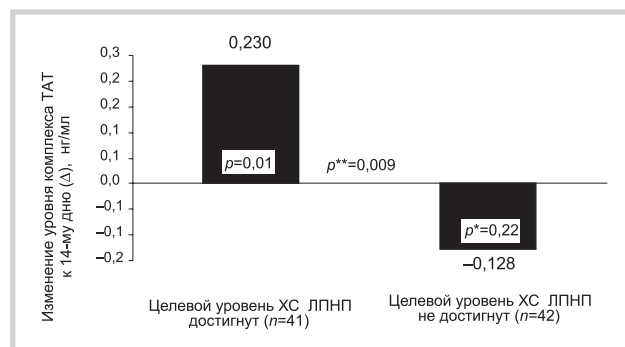


Рис. 2. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП за 2 нед и изменения уровня комплекса ТАТ.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции Спирмана между изменениями уровней липидов крови, показателей воспаления и гемостаза (все больные)

Показатель	Общий ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
ТАТ	-0,22; $p=0,04$	-0,21; $p=0,06$	0,14; $p=0,19$	-0,13; $p=0,24$
Ф 1+2	-0,02; $p=0,89$	0,001; $p=0,99$	0,20; $p=0,06$	-0,19; $p=0,08$
Фактор Виллебранда	<b>0,25; <math>p=0,02</math></b>	<b>0,23; <math>p=0,03</math></b>	-0,13; $p=0,23$	0,07; $p=0,51$
D-димер	0,06; $p=0,61$	0,08; $p=0,46$	-0,11; $p=0,32$	0,02; $p=0,8$
C-РБ	-0,05; $p=0,62$	0,04; $p=0,75$	<b>-0,24; <math>p=0,03</math></b>	-0,06; $p=0,62$
ИЛ-6	0,08; $p=0,50$	0,06; $p=0,62$	0,07; $p=0,55$	-0,11; $p=0,32$
СА	0,08; $p=0,49$	0,07; $p=0,56$	0,08; $p=0,48$	-0,09; $p=0,41$
Лейкоциты	0,18; $p=0,15$	0,07; $p=0,56$	<b>0,35; <math>p=0,004</math></b>	0,17; $p=0,18$
СОЭ	-0,15; $p=0,23$	-0,05; $p=0,70$	-0,18; $p=0,14$	<b>-0,25; <math>p=0,04</math></b>

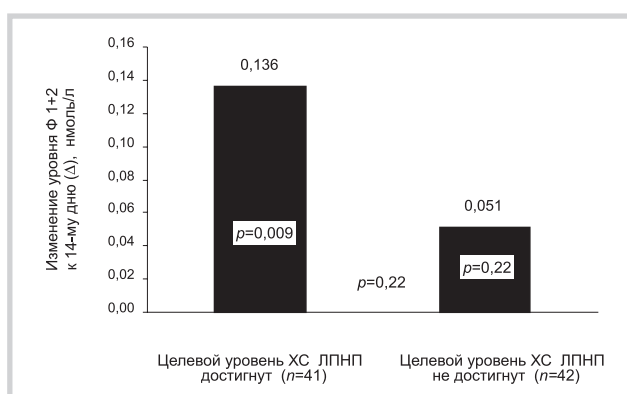


Рис. 3. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП за 2 нед и изменения уровня фрагмента протромбина 1+2.

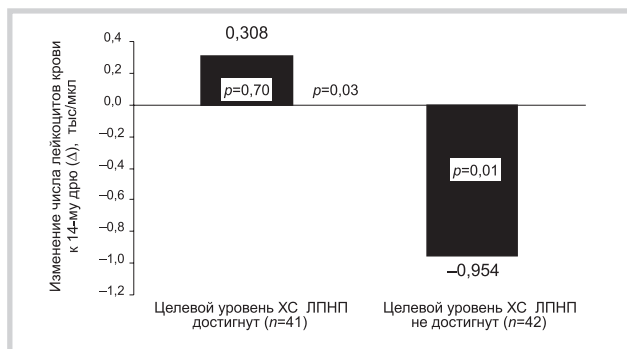


Рис. 4. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП за 2 нед и изменения числа лейкоцитов.

менение правастатина в сравнении с аторвастатином существенно увеличивало вероятность снижения уровня Ф 1+2, комплекса ТАТ, D-димера (соответственно и повышения фактора Виллебранда).

**Анализ связи изменений уровней липидов и показателей воспаления.** Корреляционной зависимости между изменением уровня С-РБ и ОХС и ХС ЛПНП не отмечено (см. табл. 2). При поквартильном анализе и разделении больных на 2 группы в зависимости от достижения целевого уровня ХС ЛПНП также не было выявлено связи между изменением С-РБ и ХС ЛПНП. Не коррелировали с изменениями липидных показате-

лей и изменения уровня ИЛ-6. Не обнаружено также различия в изменениях ИЛ-6 между больными, у которых было достигнуто и не было достигнуто целевого значения ХС ЛПНП (2,6 ммоль/л).

Достоверная обратная корреляция выявлена между изменениями уровней С-РБ и ХС ЛПВП (коэффициент корреляции Спирмана  $-0,24; p=0,03$ ). Кроме того, обратная корреляция была отмечена между изменением еще одного показателя “острофазовой” реакции — СОЭ и изменением уровня ТГ (коэффициент корреляции Спирмана  $-0,25; p=0,04$ ).

Изменение числа лейкоцитов крови оказалось связанным с изменениями уровней ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Корреляционная связь с изменением уровня ХС ЛПВП была положительной и довольно тесной (коэффициент корреляции Спирмана  $0,35; p=0,004$ ; см. табл. 2). У больных, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, отмечено достоверное уменьшение числа лейкоцитов, в то время как у больных, у которых целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут, достоверных изменений числа лейкоцитов в крови не произошло (рис. 4).

Ни однофакторный, ни многофакторный анализ в модели логистической регрессии не выявил связи между применением конкретного препарата статина и изменениями показателей воспаления.

## Обсуждение

**Гиполипидемический эффект статинов и их влияние на воспаление.** Являются ли многочисленные эффекты статинов, в частности противовоспалительный, только следствием изменения уровней липидов в крови или они обусловлены «холестериннезависимыми» или «нелипидными» механизмами, — это вопрос, на который до настоящего времени нет окончательного ответа [3]. Общеизвестны некоторые эксперименты, результаты которых свидетельствуют в пользу каждого из двух содержащихся в этом вопросе положений. Так, в опытах J. Williams и соавт. [4] обезьян ( $n=32$ ) после 2 лет содержания на атерогенной диете переводили на диету с низким содержанием холестерина и рандомизировали к приему правастатина ( $n=14$ ) или в группу без лечения ( $n=18$ ). Затем, манипулируя диетой, добились того, чтобы уровни липидов были одинаковыми в обеих группах. Через 2 года число макрофагов в атеросклеротических бляшках в группе лечения оказалось



достоверно меньшим, чем в группе контроля. Это позволило авторам предположить наличие у правастатина противовоспалительного действия независимого от гиполипидемического эффекта. Напротив, в экспериментах М. Aikawa и соавт. [5], выполненных на кроликах, количество и активность (определяемая по экспрессии металлопротеиназы матрикса 1) макрофагов в атероме снизились на фоне диеты с низким содержанием холестерина без применения гиполипидемических средств, что рассматривается как доказательство достаточности снижения уровней липидов для уменьшения воспаления в бляшке.

При проведенном нами анализе не было выявлено связи между изменениями уровней ОХС или ХС ЛПНП и наиболее широко определяемого показателя воспаления С-РБ. Близкие результаты были получены и в ряде других исследований. Быстрое (за 2 нед) снижение уровня С-РБ на фоне приема симвастатина у больных с гиперхолестеринемией ( $n=40$ ) не зависело от изменений уровня ХС ЛПНП [6]. В достаточно крупном исследовании *PRINCE* ( $n=2884$ ) [7], специально предназначенном для изучения влияния правастатина на С-РБ у больных с гиперхолестеринемией как с коронарной болезнью сердца, так и без нее, также не было установлено связи между уровнями С-РБ и ХС ЛПНП и изменениями этих показателей. Не было обнаружено взаимосвязи между изменениями уровней С-РБ и ХС ЛПНП и в исследованиях с длительным применением церивастатина у больных с гиперхолестеринемией ( $n=785$ ) и правастатина у больных, перенесших инфаркт миокарда ( $n=472$ ) [8, 9].

Отчасти эти данные можно рассматривать как косвенное подтверждение независимости противовоспалительных эффектов статинов от их действия на уровень холестерина в крови. Как известно, ключевой фермент синтеза холестерина — ГМГ-КоА-редуктаза, ингибируемая статинами, является одновременно ферментом, необходимым для синтеза изопреноидов [10]. Изопреноиды — важные составляющие посттрансляционной модификации множества протеинов, участвующих в передаче сигналов внутри клетки, в том числе воспалительных (подробно см. обзоры [11, 12]). Очевидно, ряд эффектов статинов, в том числе противовоспалительные, обусловлены снижением синтеза изопреноидов. Соответственно уменьшение уровней маркеров воспаления во время приема статинов, очевидно, не является следствием снижения уровня холестерина, а представляет собой результат параллельно протекающего процесса. Существуют указания и на то, что противовоспалительное действие статинов может осуществляться вообще независимо от их влияния на ГМГ-КоА-редуктазу. Так, имеется сообщение [13], что статины способны связываться с антигеном-1 функции лейкоцитов (*LFA-1*), ответственным за адгезию и взаимную стимуляцию этих клеток, и таким образом способствовать торможению воспалительной реакции.

Наблюдавшаяся в настоящей работе связь между изменениями уровней С-РБ и ТГ отмечена и другими авторами. При изучении влияния аторвастатина на уровень С-РБ в относительно небольшом исследовании [14], включившем 155 больных с гиперхолестеринемией, обнаружена слабая обратная корреляция между изменениями уровней С-РБ и ТГ (коэффициент кор-

реляции  $-0,163$ ;  $p=0,023$ ). В группе плацебо исследования *CARE* [6] также слабая, но достоверная обратная корреляционная зависимость выявлена между изменениями уровней С-РБ и ХС ЛПВП (коэффициент корреляции  $-0,15$ ;  $p=0,03$ ). Таким образом, существуют немногочисленные данные, указывающие на возможную зависимость между изменением уровней С-РБ и ХС ЛПВП и ТГ, однако их значение пока неясно.

Выявленная нами взаимосвязь между изменением числа лейкоцитов в крови и уровнями ХС ЛПВП и ЛПНП требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

**Гиполипидемическое действие статинов и изменения показателей гемостаза.** В настоящей работе применение аторвастатина сопровождалось повышением, а правастатина — снижением уровней показателей образования и активности тромбина Ф 1+2 и ТАТ. Это могло быть следствием, с одной стороны, различной гиполипидемической активности статинов, с другой — различий по каким-то другим их характеристикам. В пользу правильности первого предположения свидетельствует и выявленная при корреляционном анализе достоверная обратная зависимость между изменениями показателя активности тромбина ТАТ и уровня ОХС.

Однако повышение ТАТ, Ф 1+2 на 7-й и 14-й дни, отмеченное у больных, получавших аторвастатин, вообще характерно для ОКС и без липидснижающих средств [15], поэтому вероятно, что снижение этих показателей у больных группы правастатина связано не просто с меньшей выраженностью гиполипидемического эффекта, а с другими характеристиками этого препарата. В частности, в отличие от липофильного аторвастатина гидрофильный правастатин мало проникает в органы и ткани и накапливается преимущественно в печени, клетки которой имеют активный транспортный механизм. Не исключено, что правастатин влияет на синтез факторов свертывания крови, который происходит в основном в печени.

О взаимосвязи изменений уровней липидов и фактора Виллебранда может быть высказано более определенное мнение. Повышение уровня фактора Виллебранда к 7-му дню, отмеченное в группе правастатина, характерно для больных с ОКС [16]. В группе больных, получавших аторвастатин, в большей степени повлиявший на уровни липидов, произошло снижение показателя. Наличие прямой достоверной корреляции с изменениями ОХС и ХС ЛПНП, а также данные поквартильного анализа позволяют с большой степенью вероятности утверждать, что снижение фактора Виллебранда связано именно с выраженностью достигнутого гиполипидемического эффекта.

## Заключение

Во время применения статинов у больных с ОКС изменения по крайней мере некоторых показателей гемостаза обусловлены преимущественно снижением уровня липидов. Прежде всего это относится к уровню фактора Виллебранда. В отношении изучавшихся характеристик воспаления имеющийся материал в большей степени свидетельствует в пользу предположения, что их изменения при применении статинов мало зависят от выраженности гиполипидемического эффекта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Покровская Е.В., Ваулин Н.А., Грацианский Н.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST* на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина. Кардиология 2003;1:7–18.
2. Покровская Е.В., Грацианский Н.А., Аверков О.В. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST* на ЭКГ: разнонаправленные изменения показателей гемостаза при раннем применении аторвастатина и правастатина. Кардиология 2003;6:4–13.
3. Грацианский Н.А. Статины как противовоспалительные средства. Кардиология 2001;12:14–26.
4. Williams J.K., Sukhova G.K., Herrington D.M. et al. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. J Am Coll Cardiol 1998;31:684–691.
5. Aikawa M., Rabkin E., Okada Y. et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. Circulation 1998;97:2433–2444.
6. Plenge J.K., Hernandez T.L., Weil K.M. et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days. An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. Circulation 2002;106:1447–1452.
7. Albert M.A., Danielson E., Rifai N. et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 2001;286:64–70.
8. Ridker P.M., Rifai N., Lowenthal S.P. Rapid reduction in CRP with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. Circulation 2001;103:1191–1193.
9. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 1999;100:230–235.
10. Goldstein J.L., Brown M.S. Regulation of the mevalonate pathway. Nature 1990;343:425–430.
11. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1712–1719.
12. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C. et al. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? Eur Heart J 2003;24:225–248.
13. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V. et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. Nat Med 2001;7:687–692.
14. Reisen W.F., Engler H., Risch M. et al. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein. Eur Heart J 2002;23:794–799.
15. Merlini P.A., Repetto A., Lombardi A. et al. Effect of abciximab on prothrombin activation and thrombin generation in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Trial IV in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IV ACS) Italian Hematologic Substudy. Circulation 2002;105:928–932.
16. Eikelboom J.W., Weitz J.I., Budaj A. et al. Clopidogrel does not suppress blood markers of coagulation activation in aspirin-treated patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2002;23:1771–1779.

Поступила 20.01.04

### Объявление

Лаборатория клинической кардиологии и Центр атеросклероза (руководитель Н.А. Грацианский) НИИ Физико-химической медицины Минздрава России приглашают читателей журнала «Кардиология» посетить в Интернете сайт [www.athero.ru](http://www.athero.ru). На этом сайте размещаются материалы, посвященные различным аспектам лечения и профилактики атеросклеротических заболеваний и их осложнений, публикации сотрудников лаборатории и центра. Сообщения о событиях, происходящих в различных областях клинической кардиологии, сопровождаются комментариями.