

Статины: гиполипидемические или/и противовоспалительные средства ?

Н.А.Грацианский

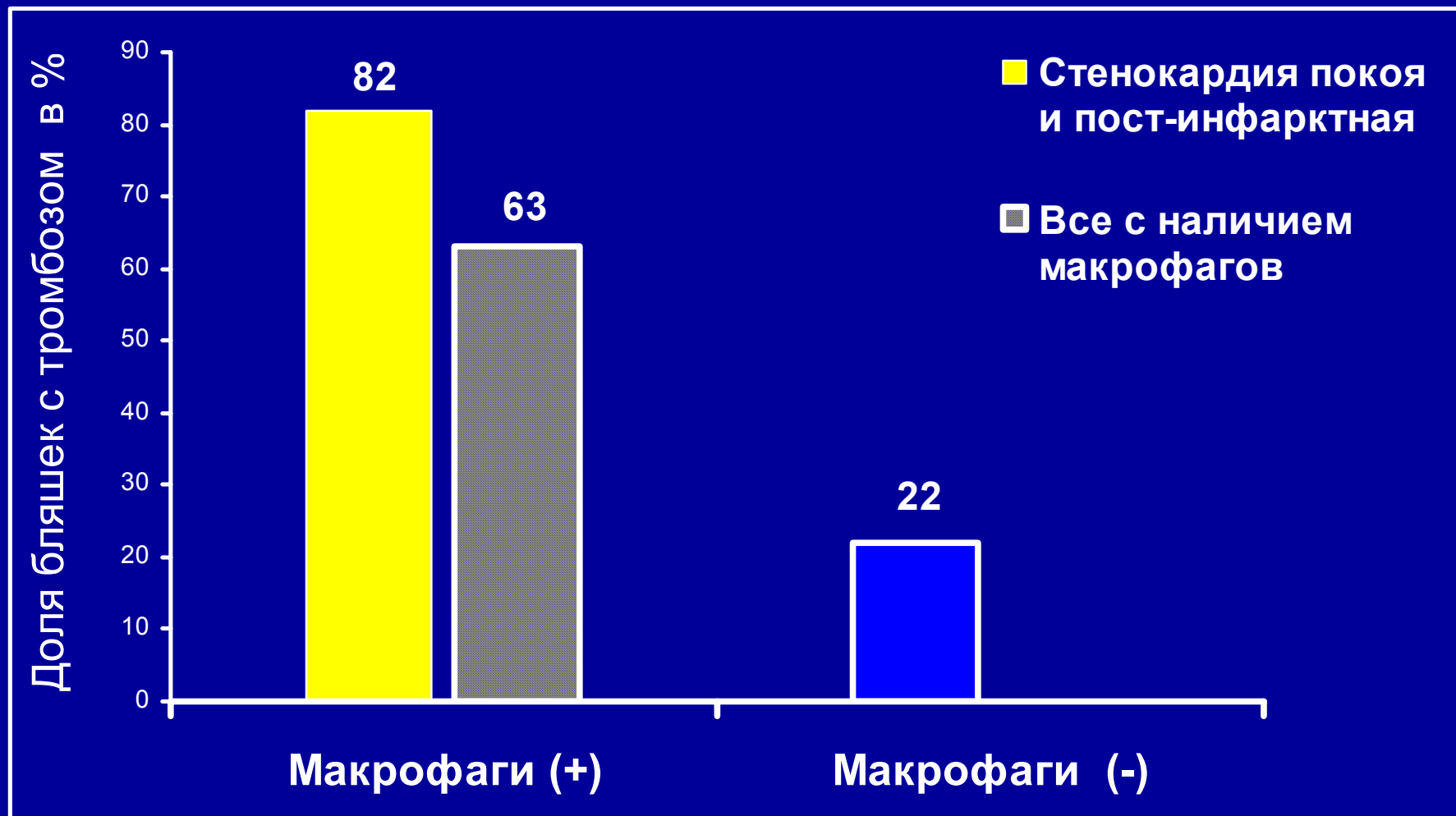
Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-химической медицины МЗ РФ

"Для атеросклероза статины то же,
что для инфекционных заболеваний - пенициллин "

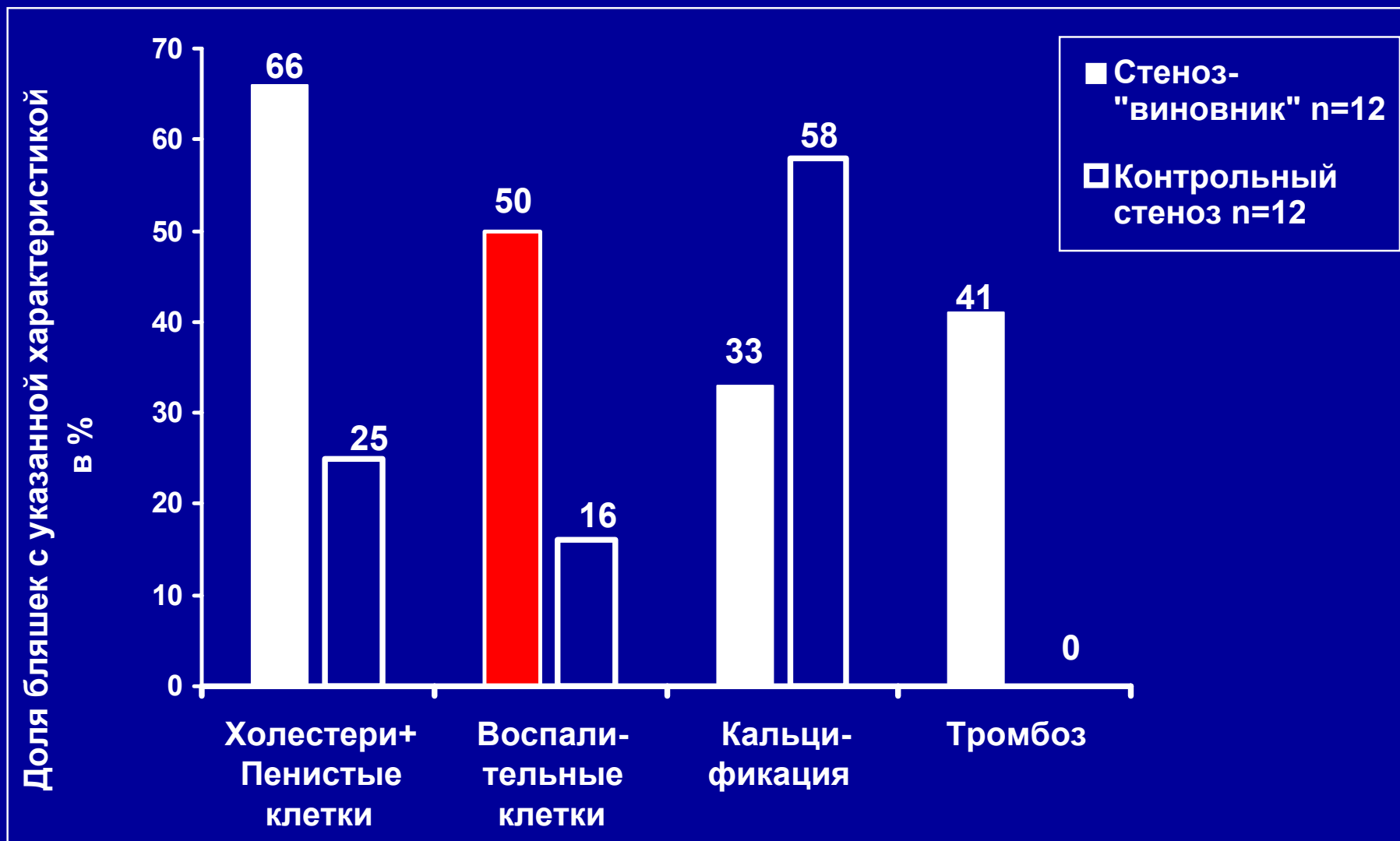
William Clifford Roberts,
Am J Cardiol, August 1, 1996.

В переносном или прямом смысле ?

Связь между наличием макрофагов и тромбов в атеросклеротических бляшках (материал атеректомии – 54 бляшки "виновника")



Гистопатологическая характеристика бляшек из стенозов - виновников и контрольных у одного и того же больного с ОКС (n=12, атеректомия)



Фиброзная покрышка бляшки

СИНТЕЗ

РАЗРУШЕНИЕ



Липидное ядро бляшки

по P.Libby

Слайд Грацианского

Влияние правастатина (12 мес) на объем и состав атеросклеротических бляшек аорты гетерозиготных WHHL кроликов



Влияние аторвастатина и других статинов на площадь, занятую макрофагами / моноцитами, и площадь бляшки в бедренных и подвздошных артериях



**Некоторые клинические данные о влиянии статинов
на маркеры воспаления
у людей с атеросклеротическими заболеваниями**

CARE: наличие признаков воспаления, применение правастатина и риск возникновения коронарных событий



P.M.Ridker et al., Circulation 1998; 98:839

Исследование PRINCE – проспективное изучение влияния правастатина на уровень С-реактивного белка

Первичная профилактика (n=1339, ХС ЛНП >130 мг/дл):
673 – правастатин, 666 в контрольной группе.

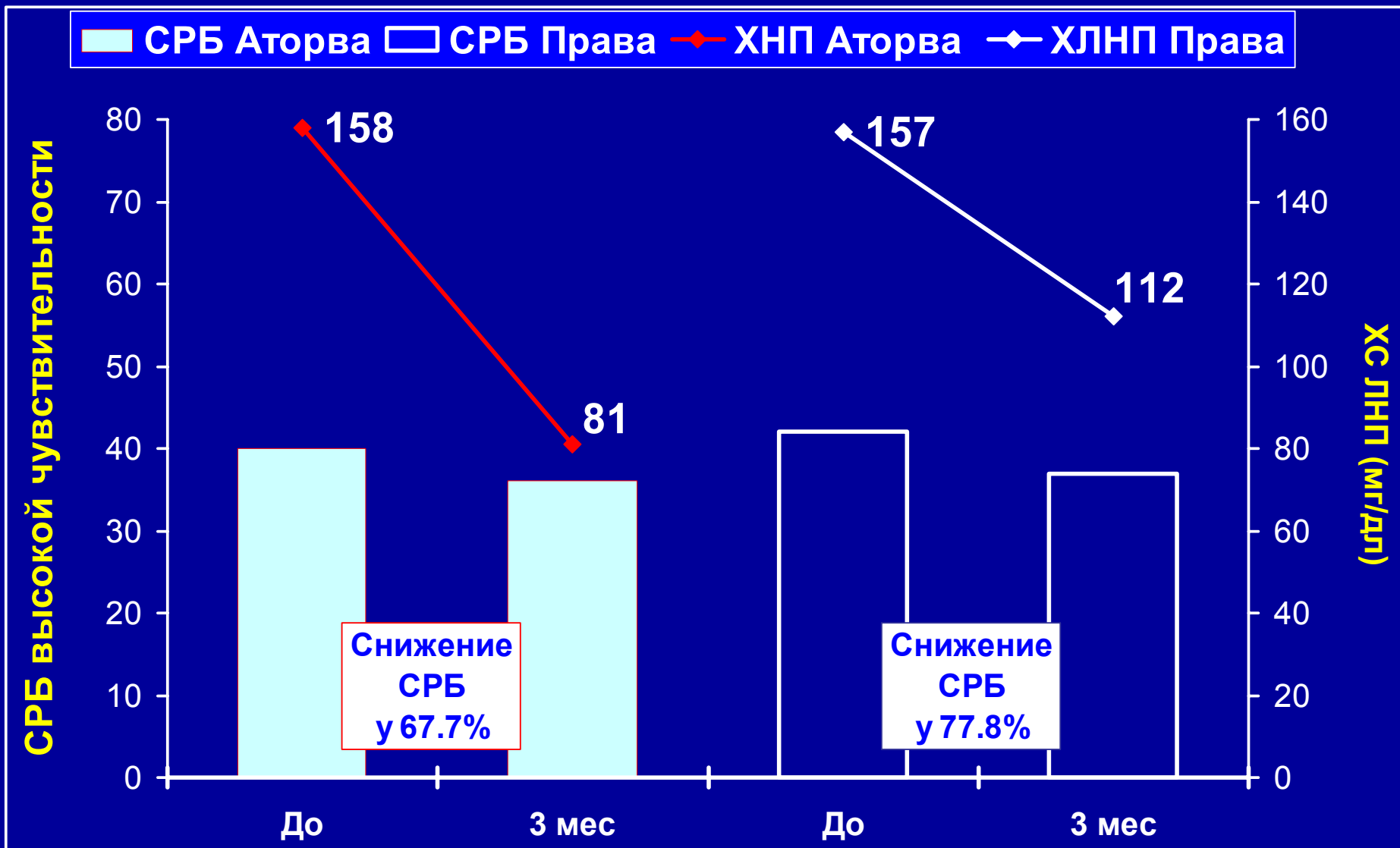
Вторичная профилактика: 898 больных ИБС (открытое лечение)
40 мг/сут правастатина в течение 24 недель
Конечная точка – изменение уровня С-РБ и липидов

Показатель	Изменение за 24 недели
ОХС	↓ 19%
ХС ЛНП Исходный первичная профилактика 142 мг/дл первичная профилактика 124 мг/дл	↓ 25%
С-РБ (высококочувствительный) Исходный 0.2 мг/дл	↓13%, p <0.001

Связь между уровнями ХС ЛНП (исходным, на терапии)
и снижением С-РБ не выявлено (r<0.15)

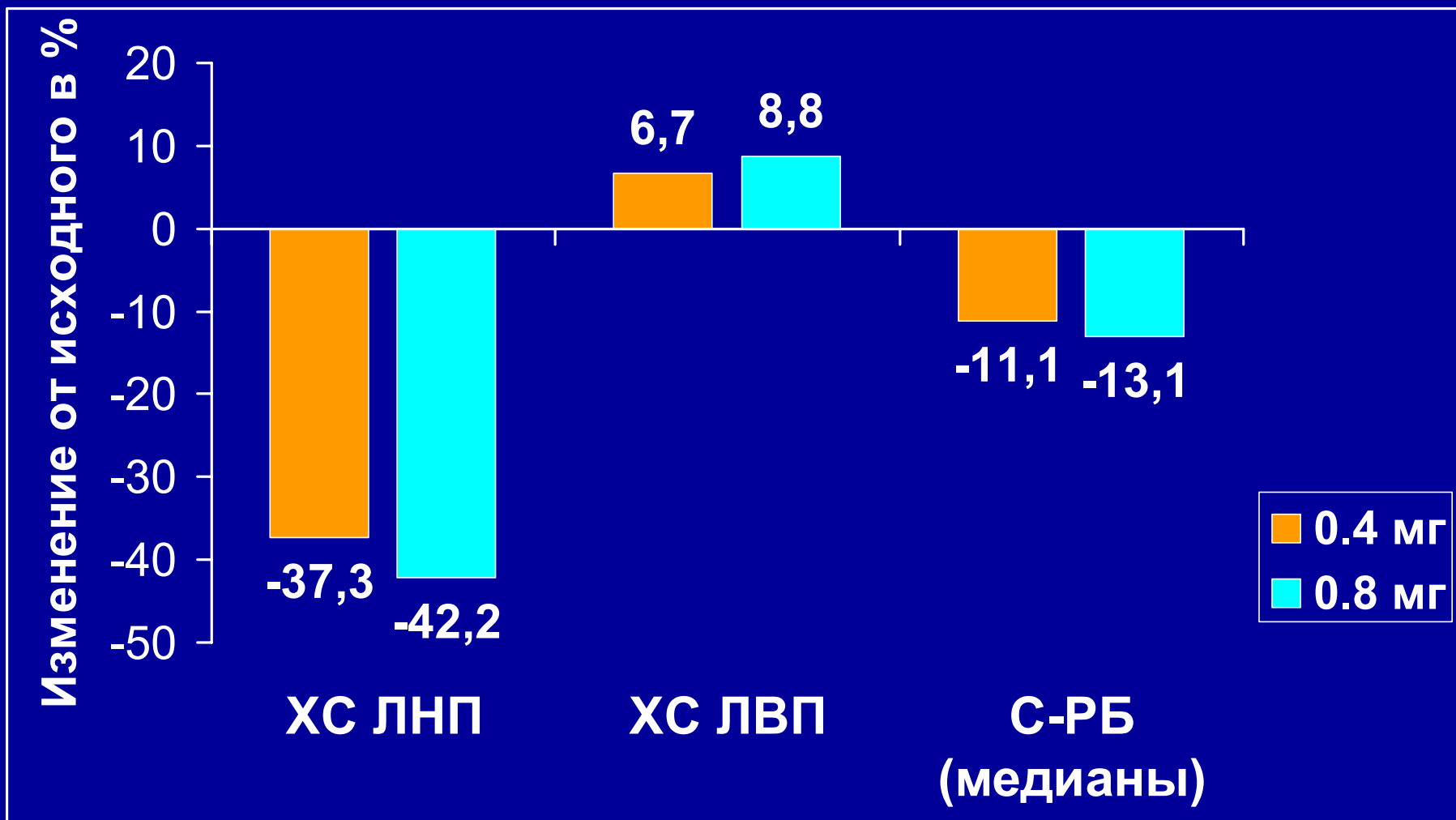
Влияние аторвастатина и правастатина на уровень С-реактивного белка

3 месяца аторвастатин 80 мг/сут, n=38 или правастатин 40 мг/сут, n=41



Снижение уровня С-реактивного белка церивастатином у больных с первичной гиперхолестеринемией

785 больных, церивастатин - рандомизация 4:1 0.8 или 0.4 мг/сут.
8 недель



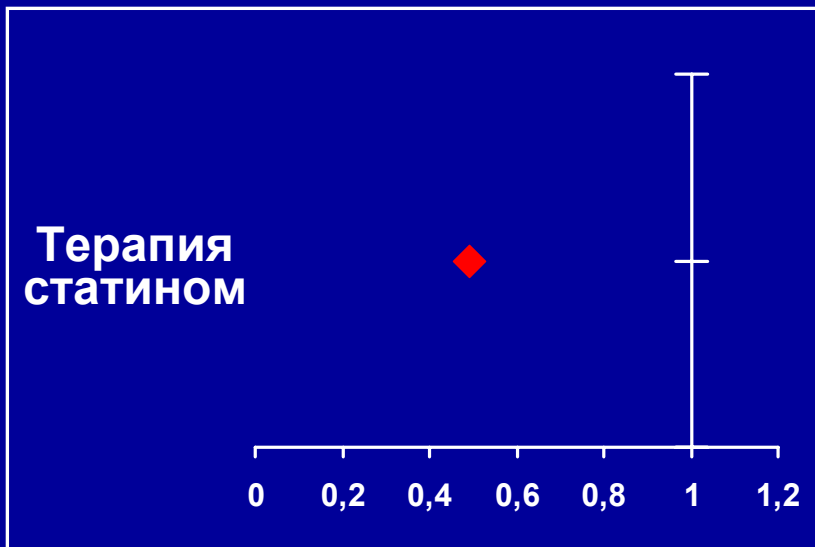
Статины, уровни липидов и С-реактивного белка и выживаемость больных с ангиографически тяжелой КБС

985 больных со стенозами коронарных артерий 70% и больше.
Наблюдение в среднем 3 (1,8-4,3) года. Умерло 109 больных (11%)

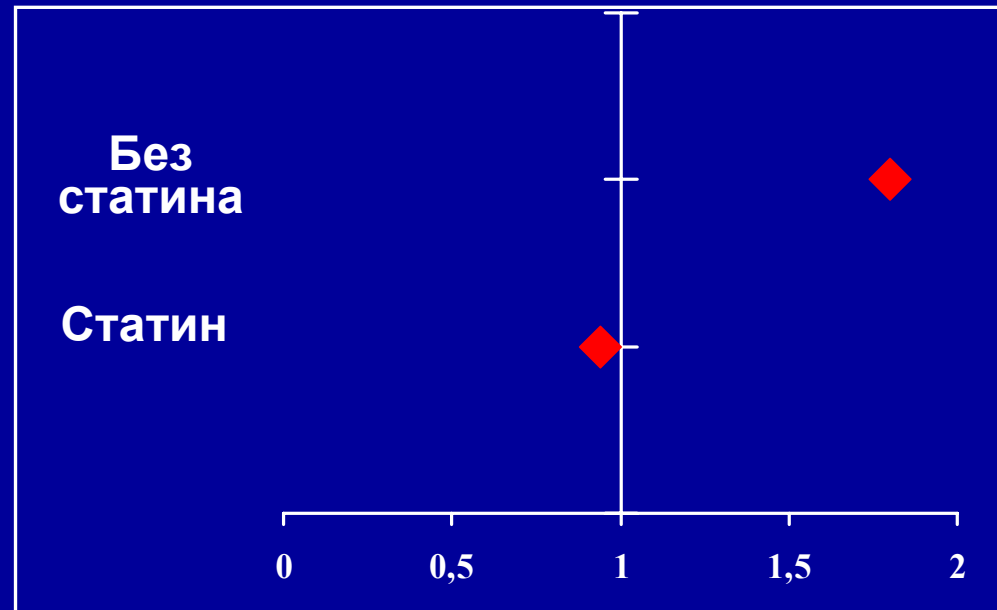
Независимые предикторы выживания:

возраст, фракция выброса левого желудочка, диабет,
уровень С-реактивного белка (СРБ), **назначение статинов.**

Отношение рисков смерти. терапия статином/ без терапии статином

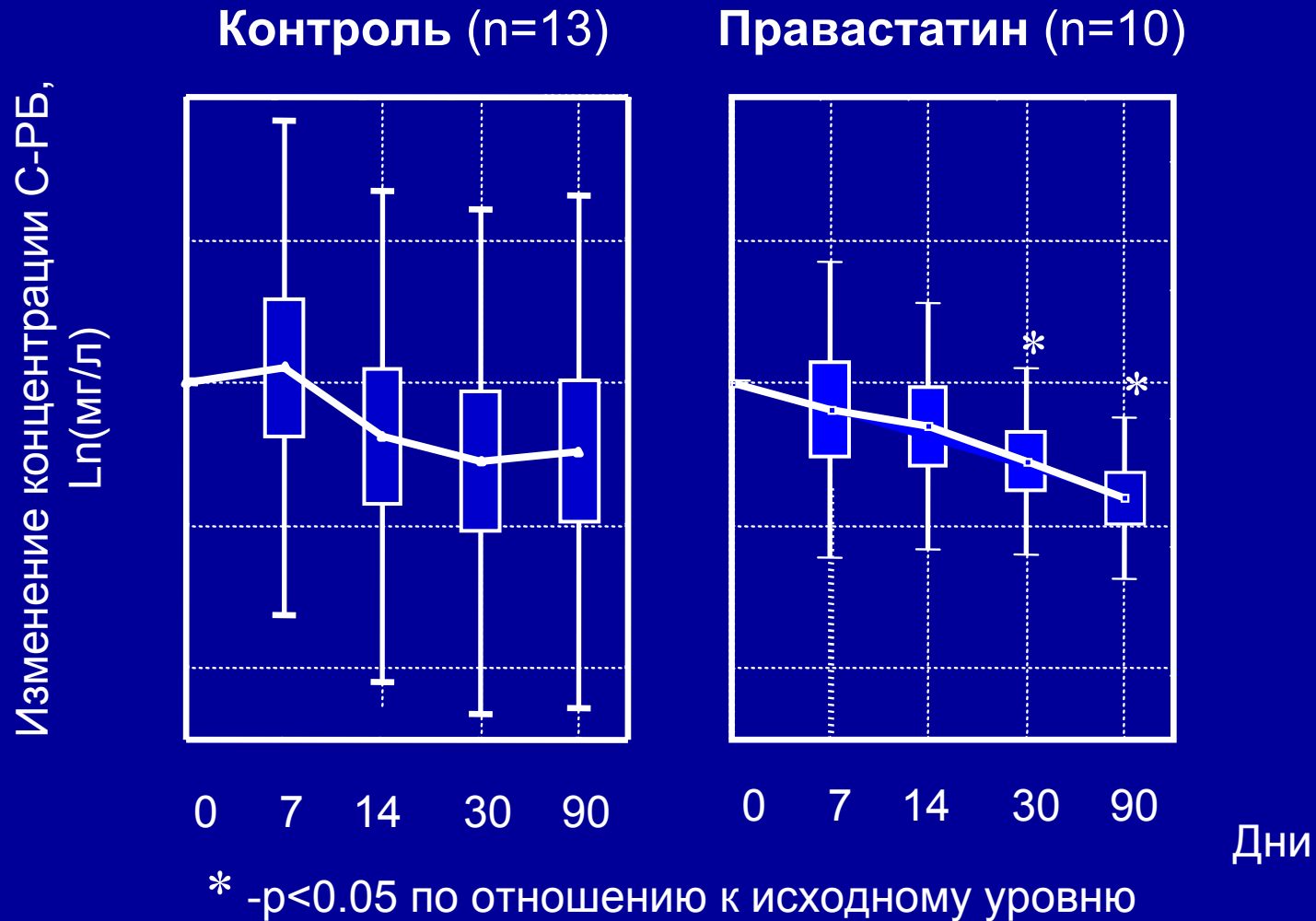


Отношение рисков смерти. повышение СРБ/ без повышения СРБ (на терциль СРБ) в зависимости от терапии статином



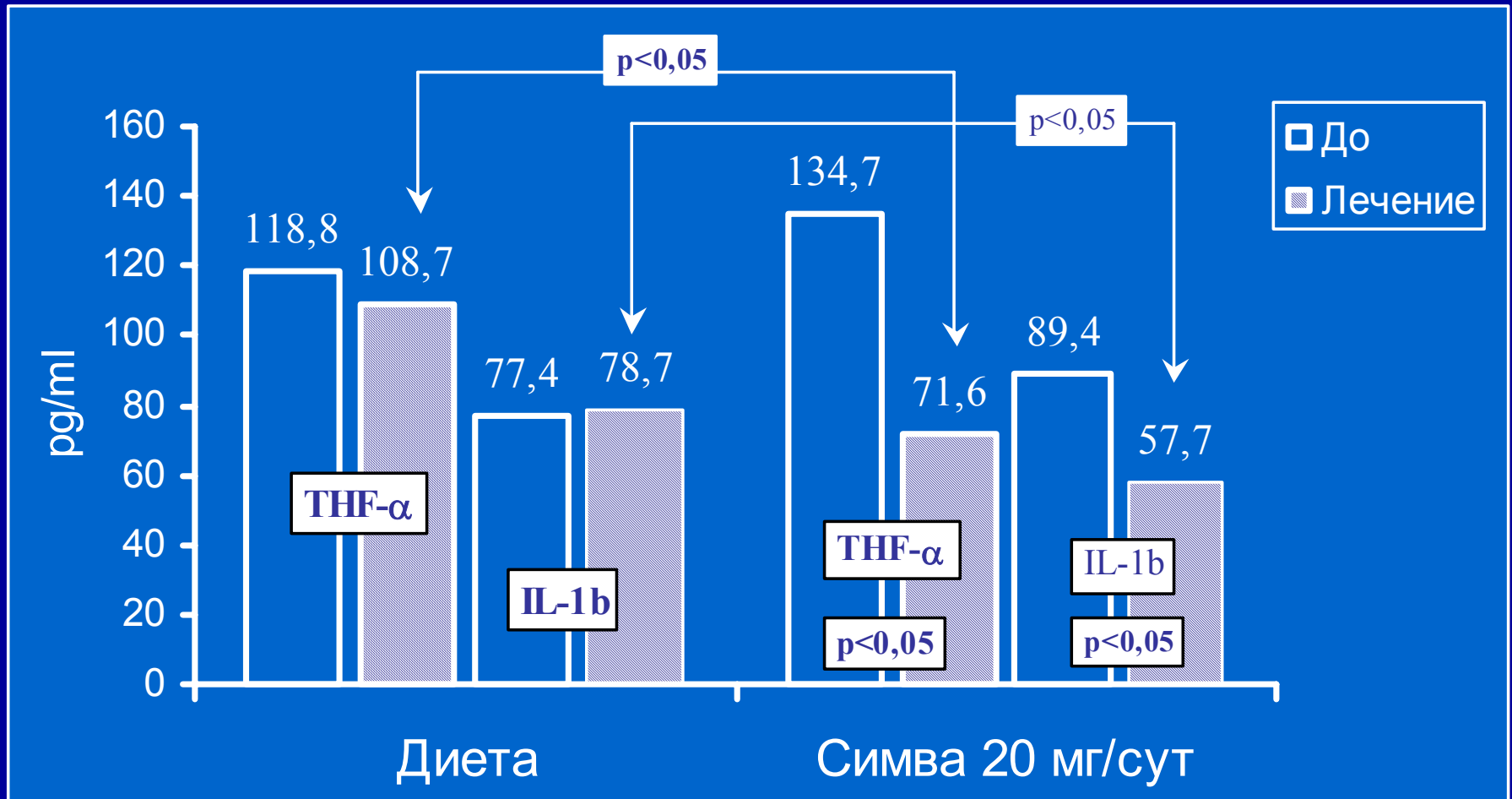
Правастатин при острой нестабильной стенокардии – изменения уровня С-реактивного белка

Средние значения изменений концентрации С-РБ в виде натуральных логарифмов по отношению к исходному уровню, принятому за "0".

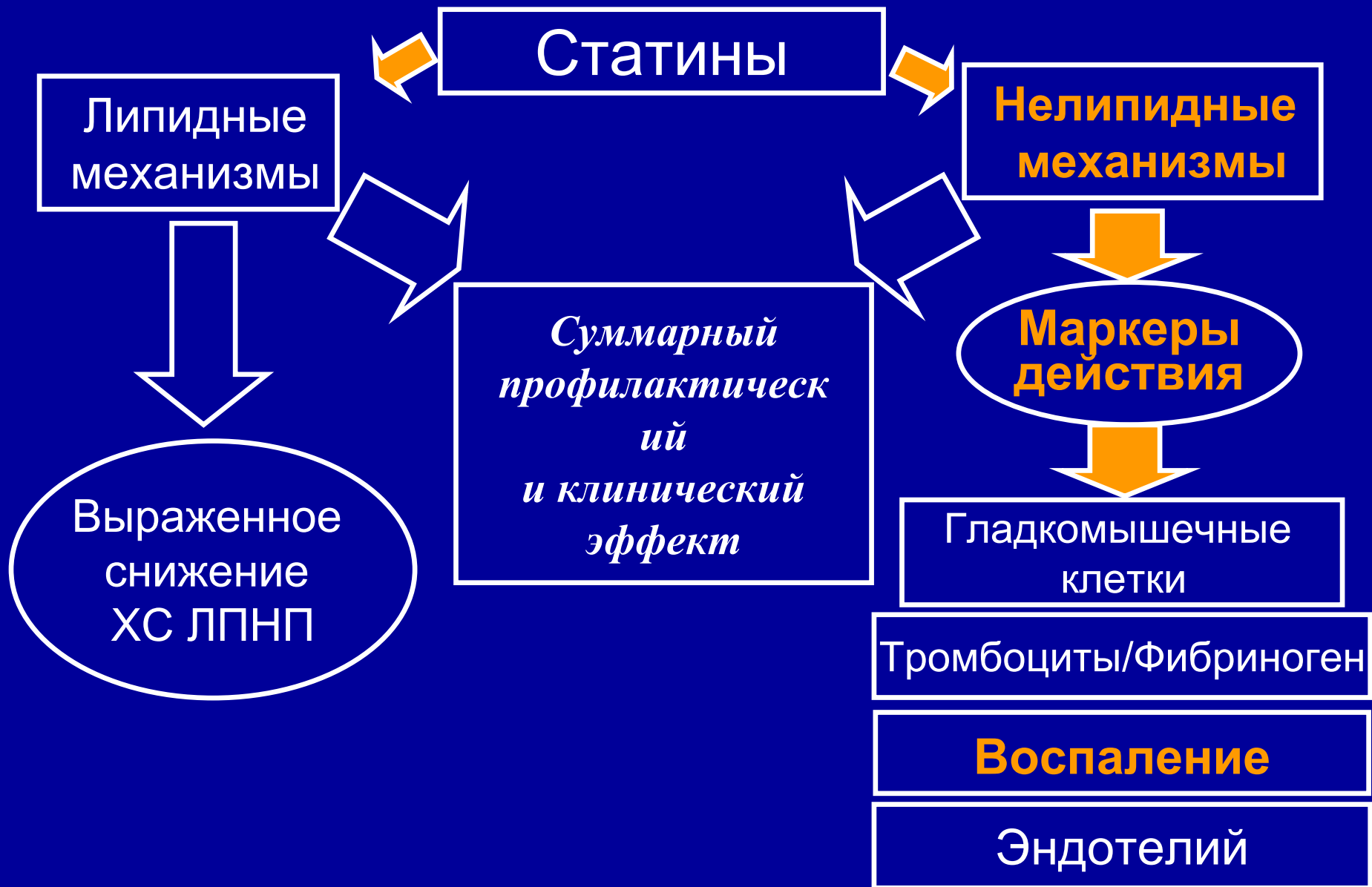


Симвастатин уменьшает экспрессию провоспалительных цитокинов TNF-alpha IL-1b в моноцитах больных гиперхолестеринемией

16 больных, 8 - диета, 8 - диета+симвастатин, 8 недель



Механизмы положительного действия



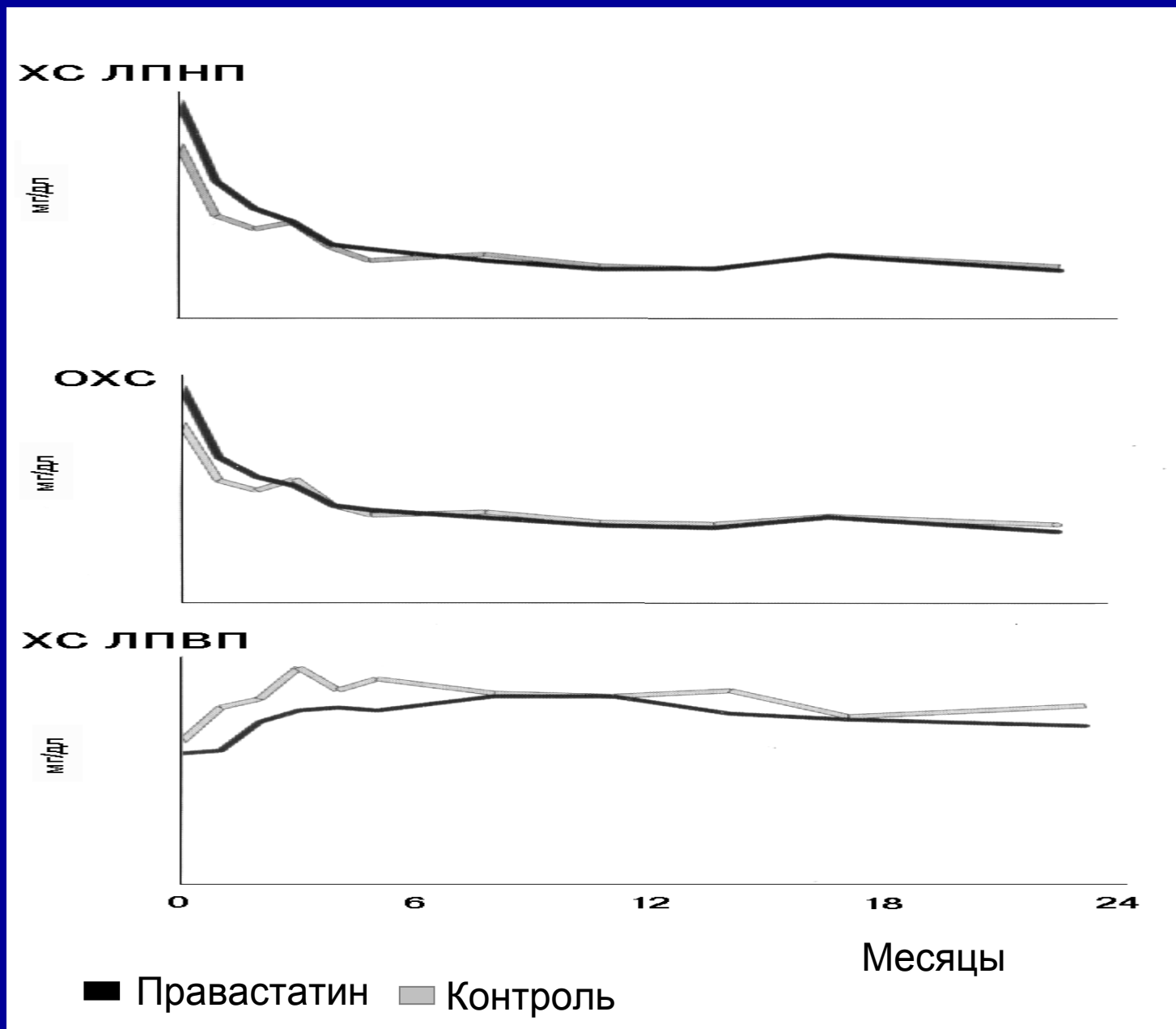
**Влияние на клинически доступный маркер воспаления –
эффект класса статинов**

**(или производимого средствами этого класса
изменения уровней липидов)**

Вероятно, это одно из проявлений их плеiotропного действия.

Но не достаточно ли одного гиполипидемического эффекта для того, чтобы оказать "противовоспалительное" действие на компоненты бляшки ?

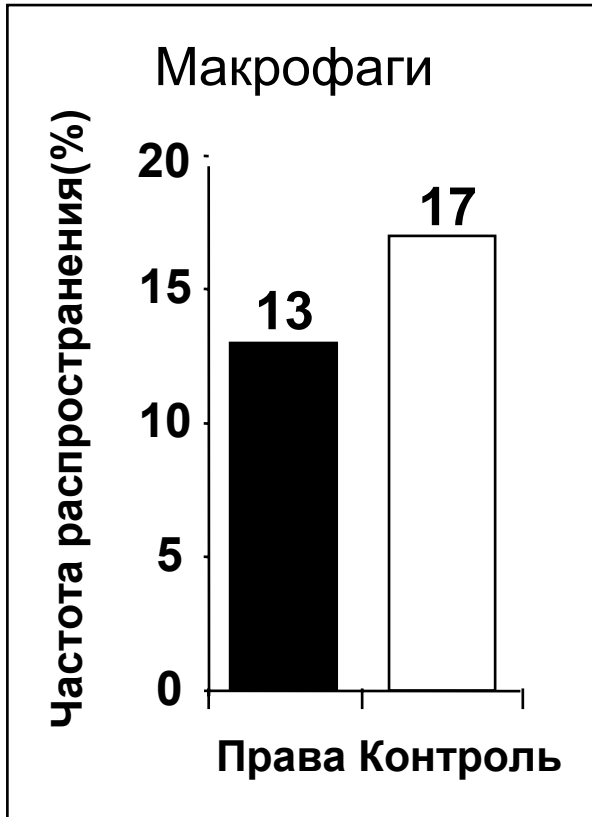
Влияние диеты и правастатина на уровни липидов у приматов



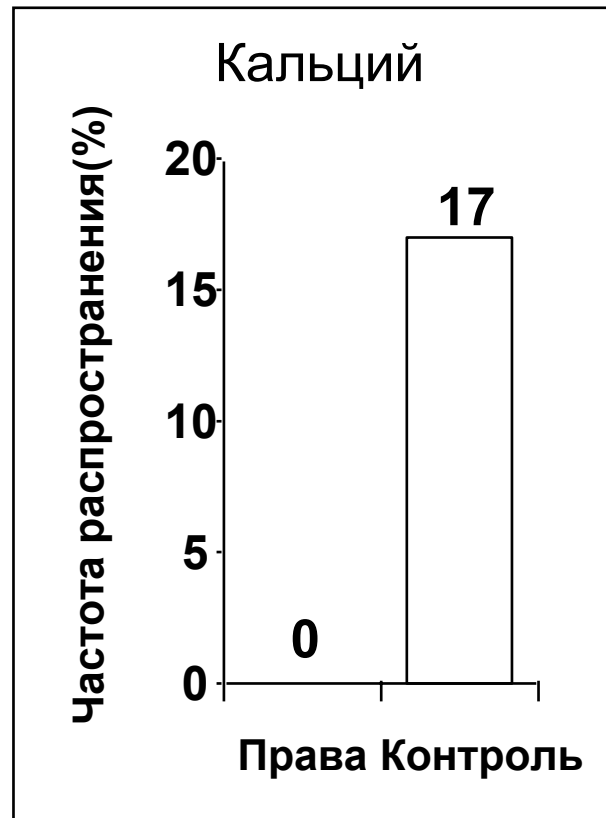
*J.K. Williams
et al,
JACC 1998;
31:684*

Действие правастатина на состав атеросклеротической бляшки у приматов, не связанное с влиянием на уровень холестерина

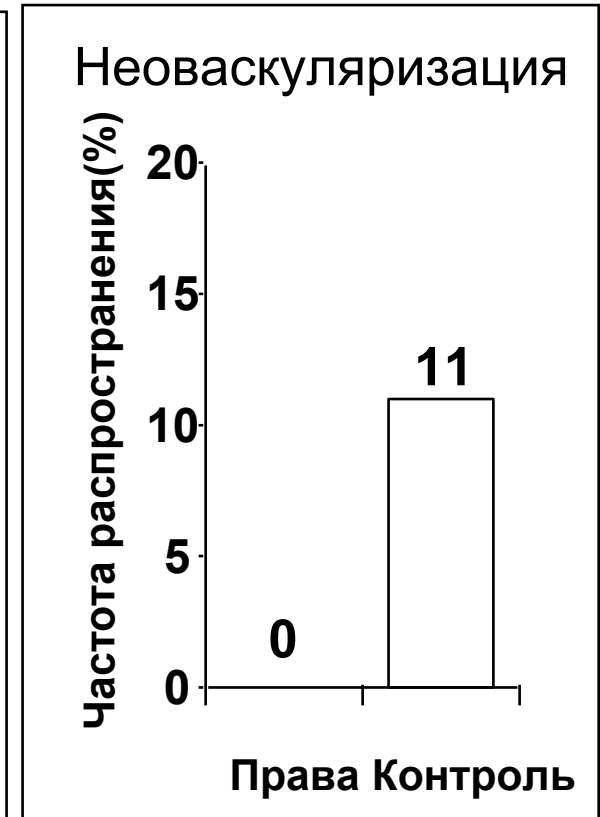
Гистологическая градация интимы общей сонной артерии с выраженными атеромами



Правастатин уменьшил
содержание макрофагов



Правастатин уменьшил
кальцификацию

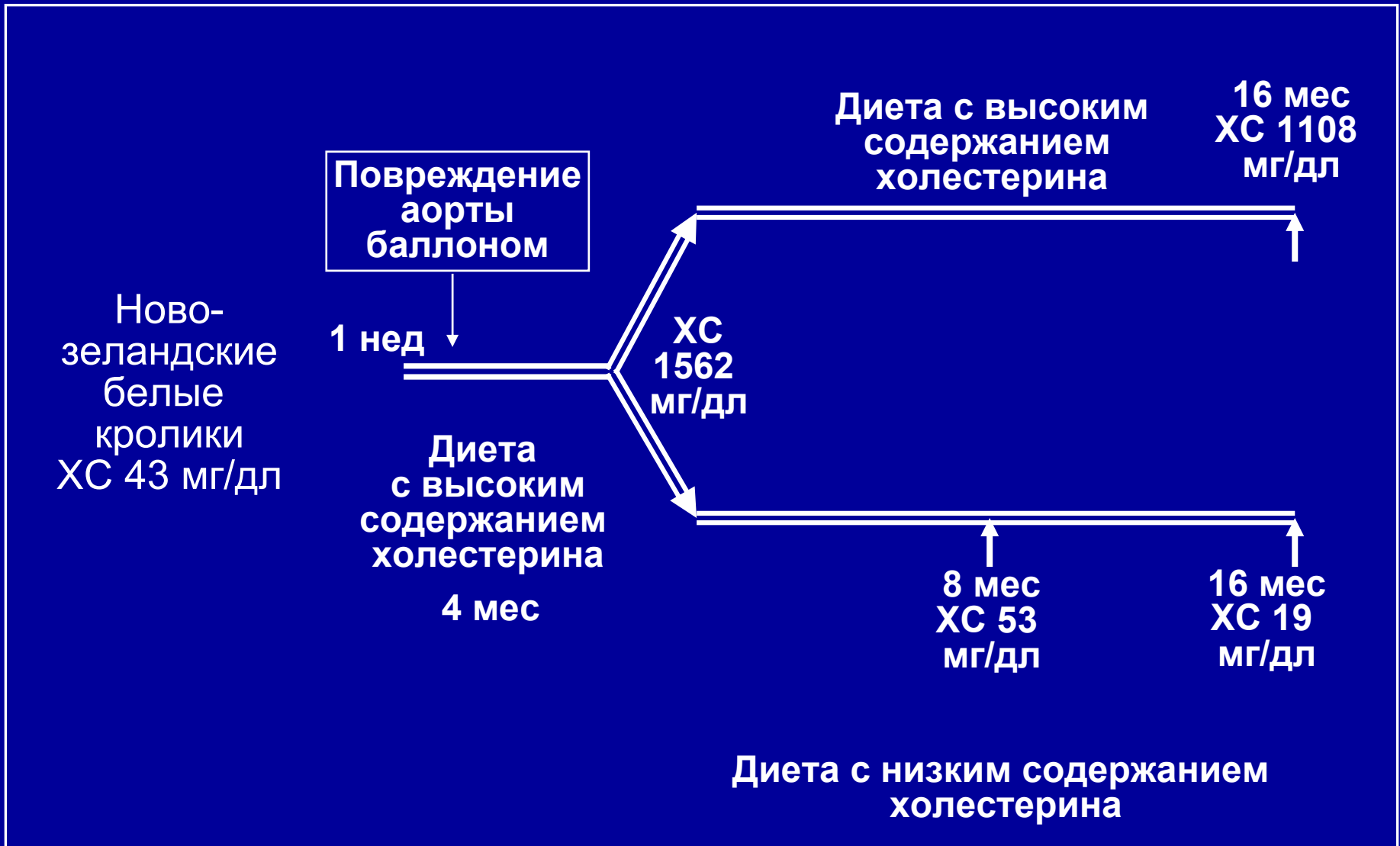


Правастатин уменьшил
неоваскуляризацию

$P < 0.05$ для всех сравнений между группами

Williams et al. JACC 1998;31:684-91.

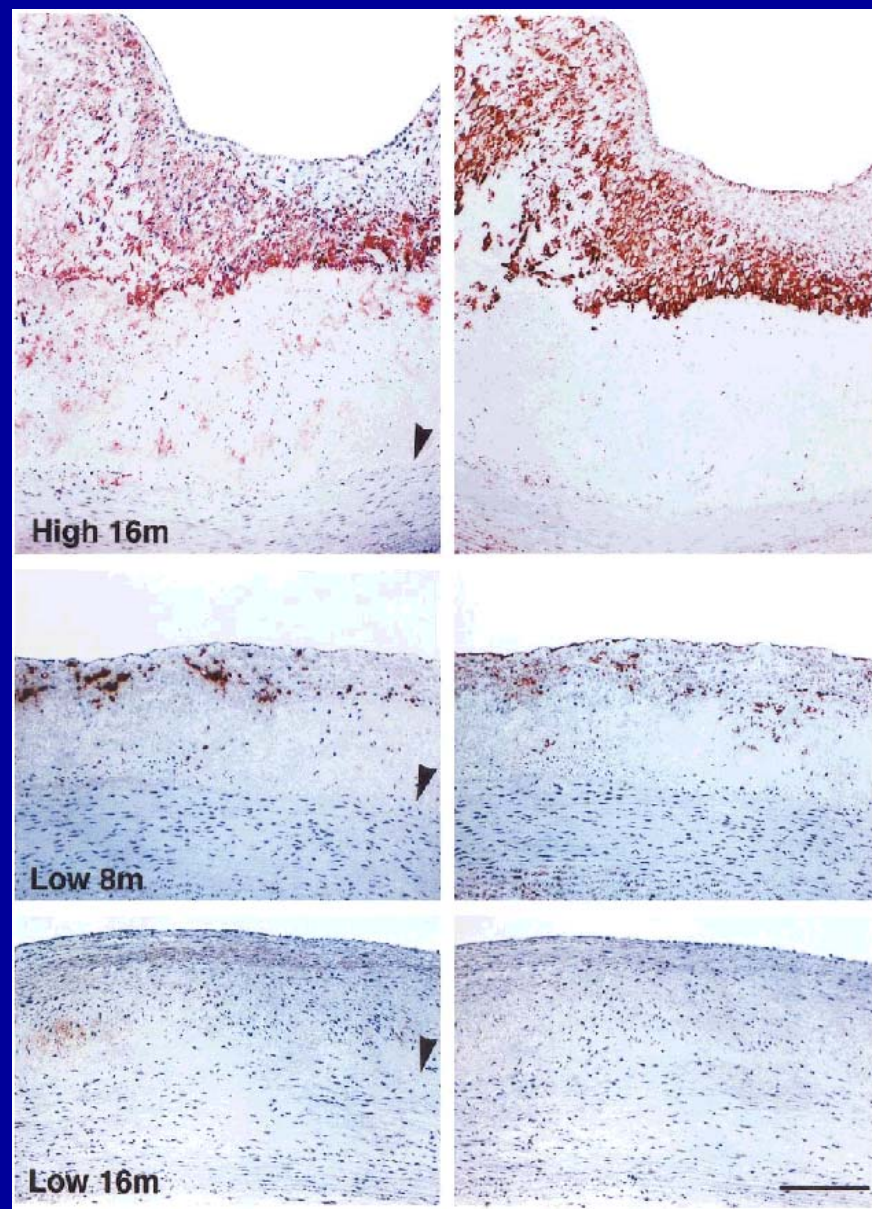
Схема экспериментов Аикава (1998)



↓ числа макрофагов - экспрессии металлопротеиназ матрикса

Окраска на макрофаги

Окраска на металло-протеиназу-1



16 мес
высокий ХС

8 мес
низкий ХС

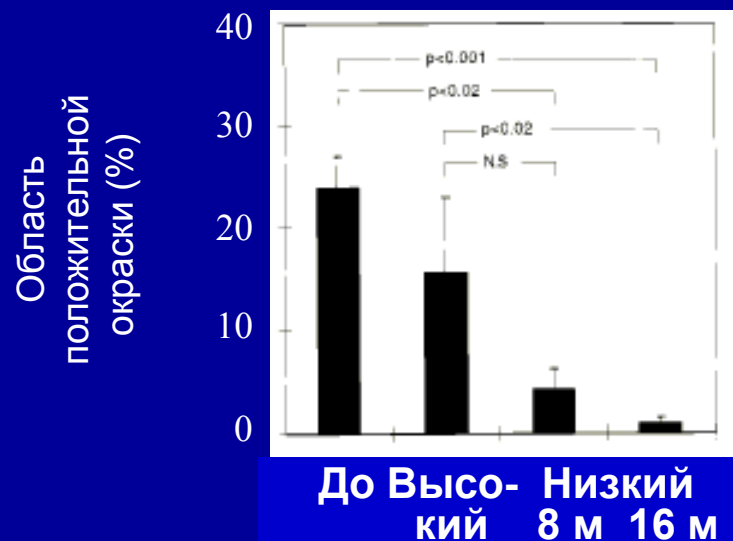
16 мес
низкий ХС

Стрелки –
внутренняя
эластическая
мембрана

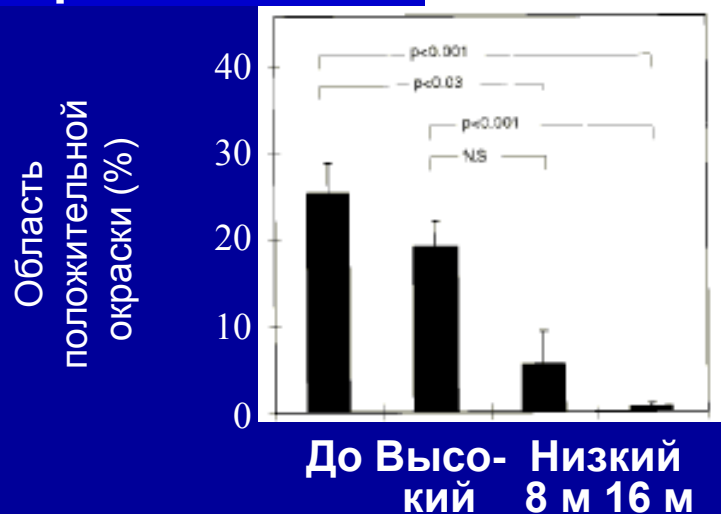
Aikawa M et al,
Circulation 1998;
97:2433

Накопление макрофагов, экспрессия металлопротеиназы матрикса 1, содержание коллагена в аортах кроликов. Зависимость от уровня ХС

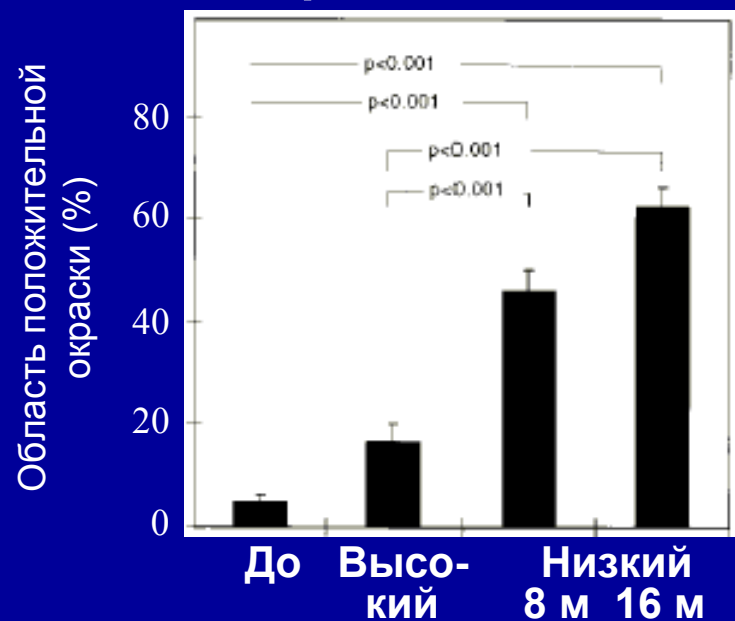
Накопление макрофагов



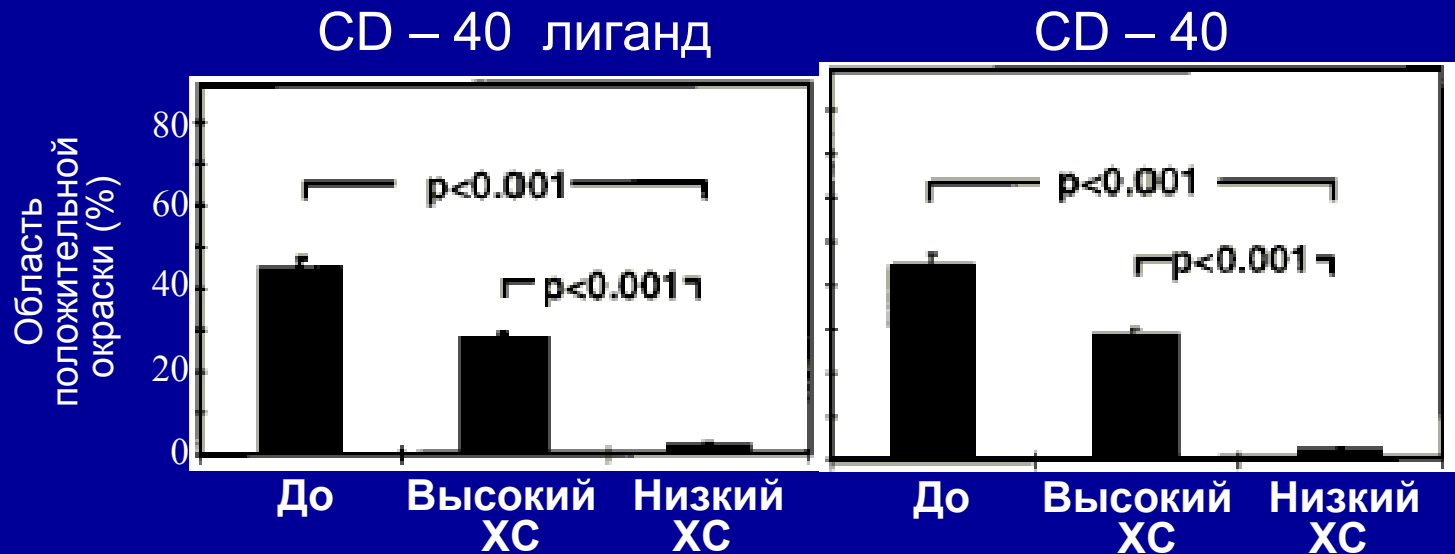
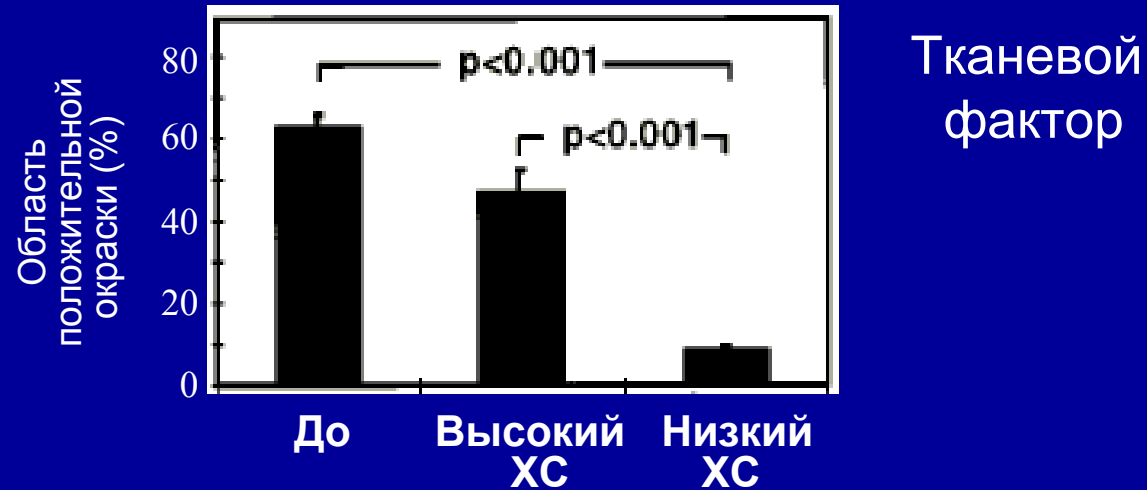
Экспрессия MMP-1



Содержание коллагена



Снижение уровней липидов диетой уменьшает экспрессию тканевого фактора, рецептора CD-40 и его лиганда



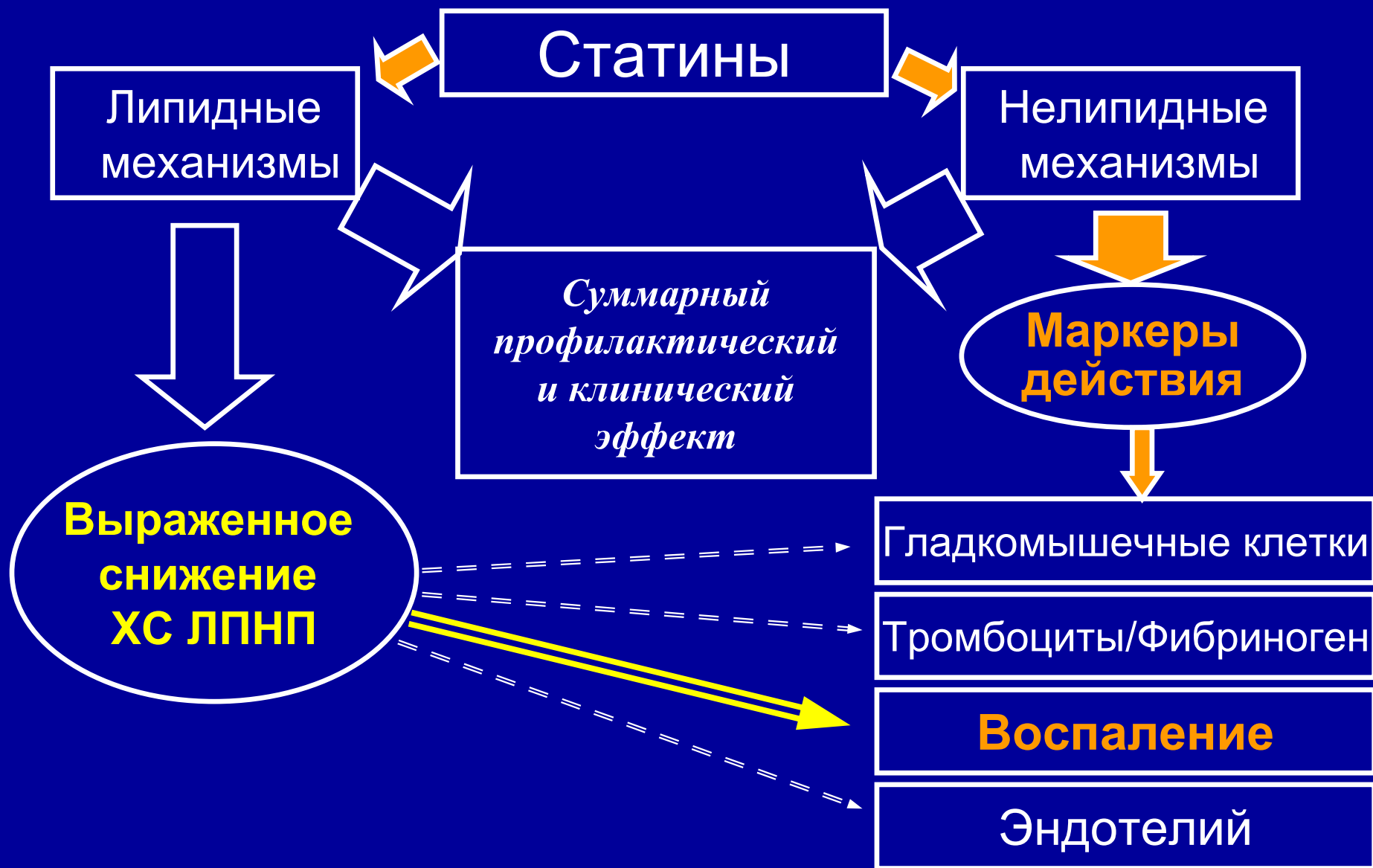
М.Аikawa – Заключение

**Снижение уровня липидов стабилизирует атерому
(атерому стабилизирует снижение уровня липидов)**

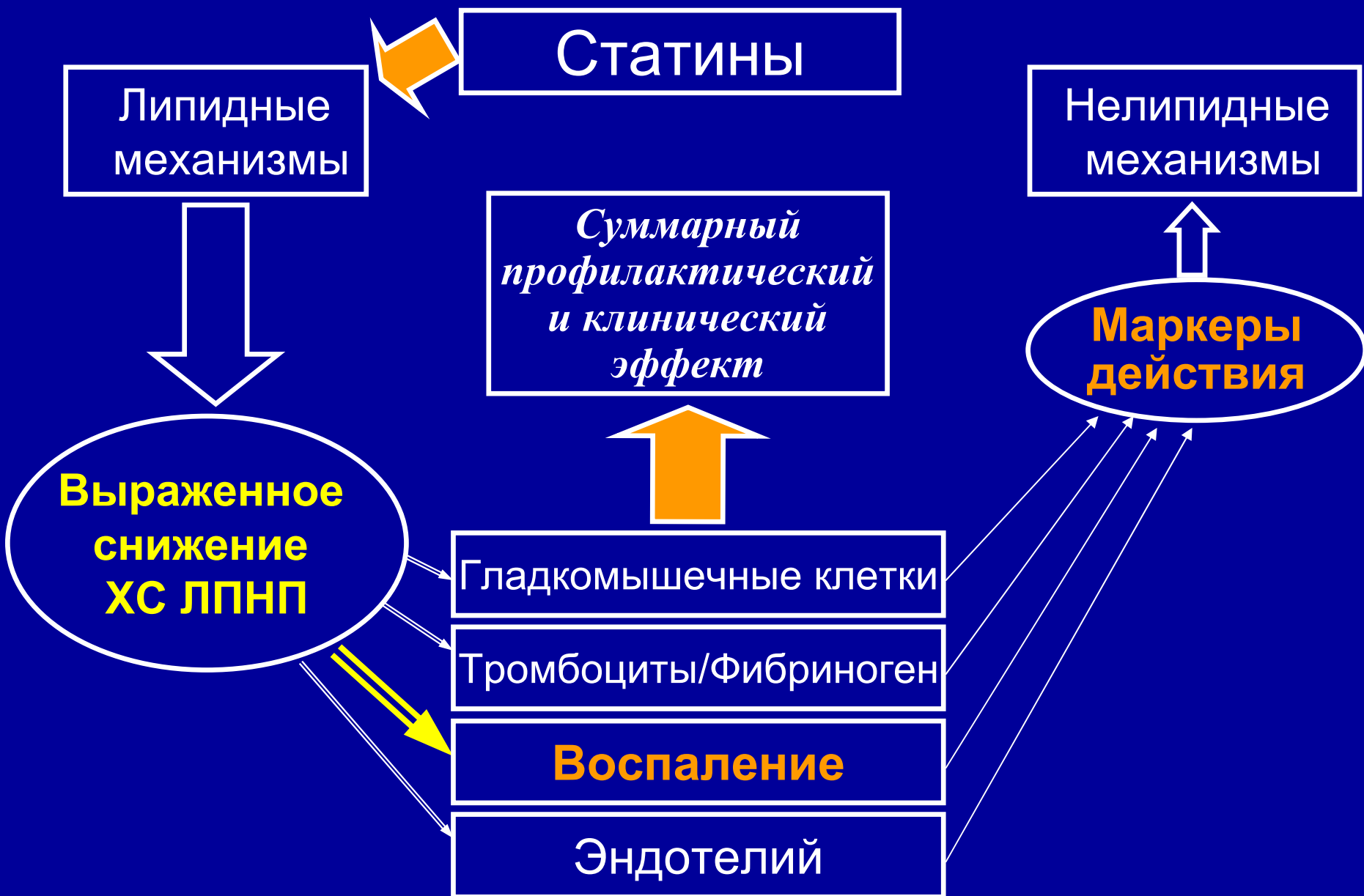
**У кроликов с атеросклерозом,
вызванным атерогенной диетой,
уменьшение потребления холестерина
[снижение уровня ХС в крови]:**

- уменьшает воспаление в атероме**
- производит изменения состава бляшки,
ассциирующиеся с повышением ее стабильности;**
- уменьшает тромбогенность бляшки.**

Механизмы положительного действия



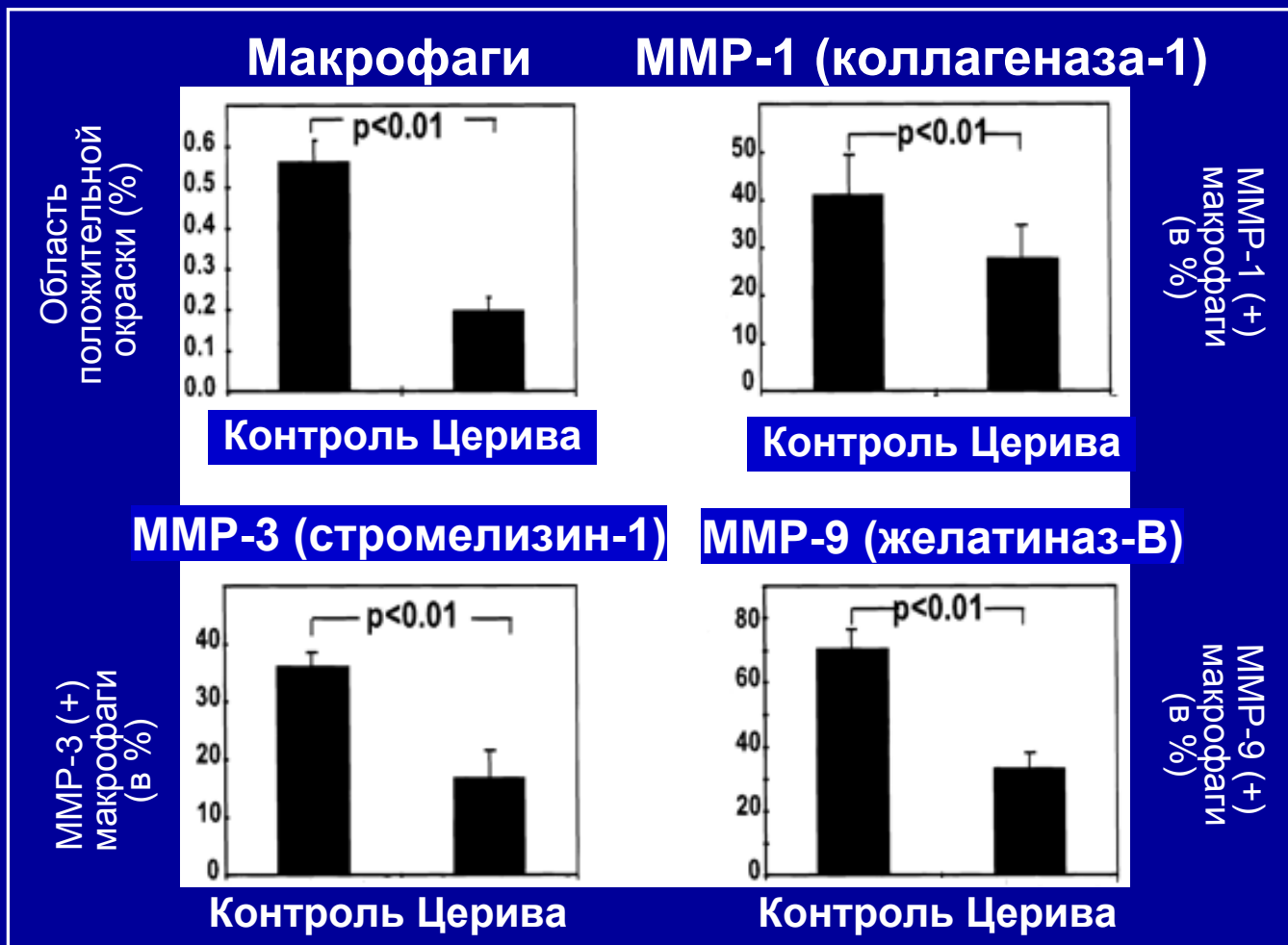
Механизмы положительного действия



Ингибитор ГМГ-КоА редуктазы церивастатин подавляет рост макрофагов, экспрессирующих металлопротеиназы и тканевой фактор

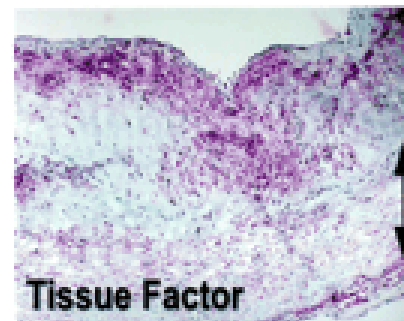
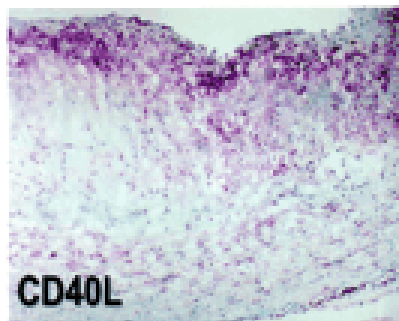
Кролики Ватанабе с гиперлипидемией. Церива (n=10), физ. р-р (n=9, контроль). 32 недели. ХС ЛНП контроль 809 мг/дл

Исходный ХС ЛНП контроль = Церива



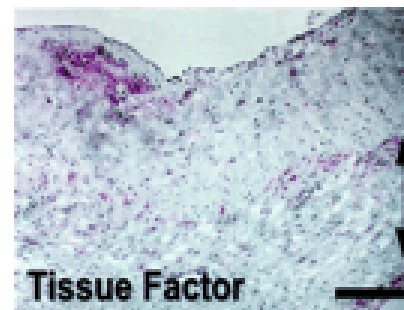
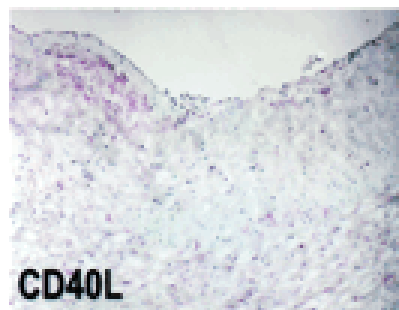
32 нед.
ХС ЛНП
контроль
809 мг/дл
Церива
481 мг/дл

Контроль

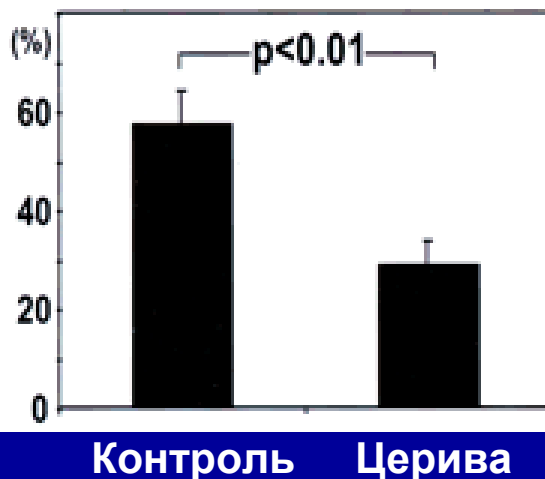


Тканевой фактор

Церивастатин



Тканевой фактор



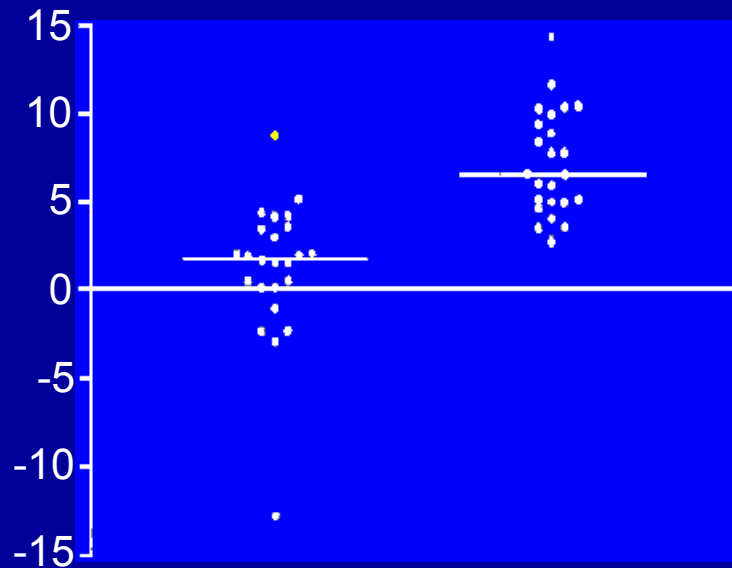
Макрофаги, экспрессирующие тканевой фактор (ТФ-положительные)

Первичный системный васкулит и функция эндотелия сосудов

24 больных (54.5 года) (14 – Грануломатоз Вегенера, 7 – узелковый полиартерит, 3 – Синдром Чарга-Страусса) и 24 здоровых (56.5 лет)
Первое обследование 13 больных – активный процесс, 11 - ремиссия

Эндотелий-зависимая
вазодилатация
правая плечевая артерия, УЗИ,
реактивная гиперемия
(изменение в %)

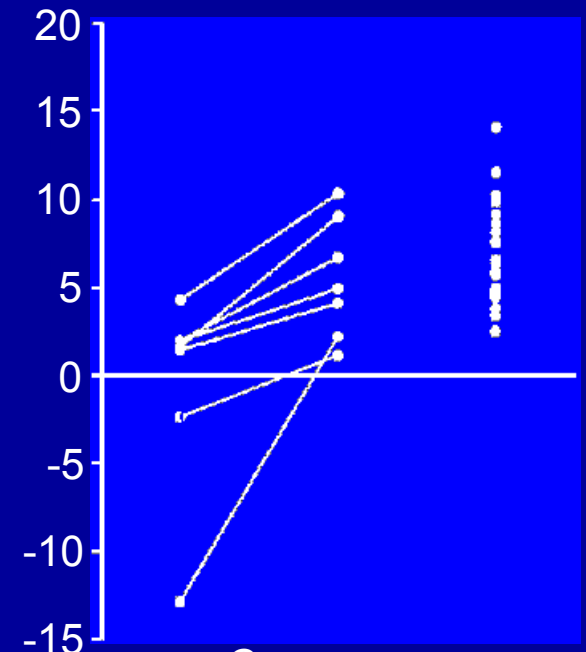
Васкулит Контроль



Васкулит

ак- ре-
тив- ми-
ный сия

Контроль



Стероиды
+ цикло-
фосфамид

Заключение

Статины безусловно оказывают влияние на некоторые характеристики атеросклеротической бляшки, которые принято рассматривать, как воспалительные, и на некоторые показатели у человека, которые принято рассматривать, как признак текущего воспалительного процесса. Эти характеристики статинов целесообразно изучать, вероятно, имея в виду какие-то новые показания к их применению.

Знание о "противовоспалительных эффектах" статинов, которые еще вполне возможно связаны с их основным гиполипидемическим действием, вряд ли что-то "прибавят" к их способности предупреждать осложнения КБС и поддерживать человека "в зарабатывающем состоянии"

Статины как противовоспалительные средства

Н.А.Грацианский

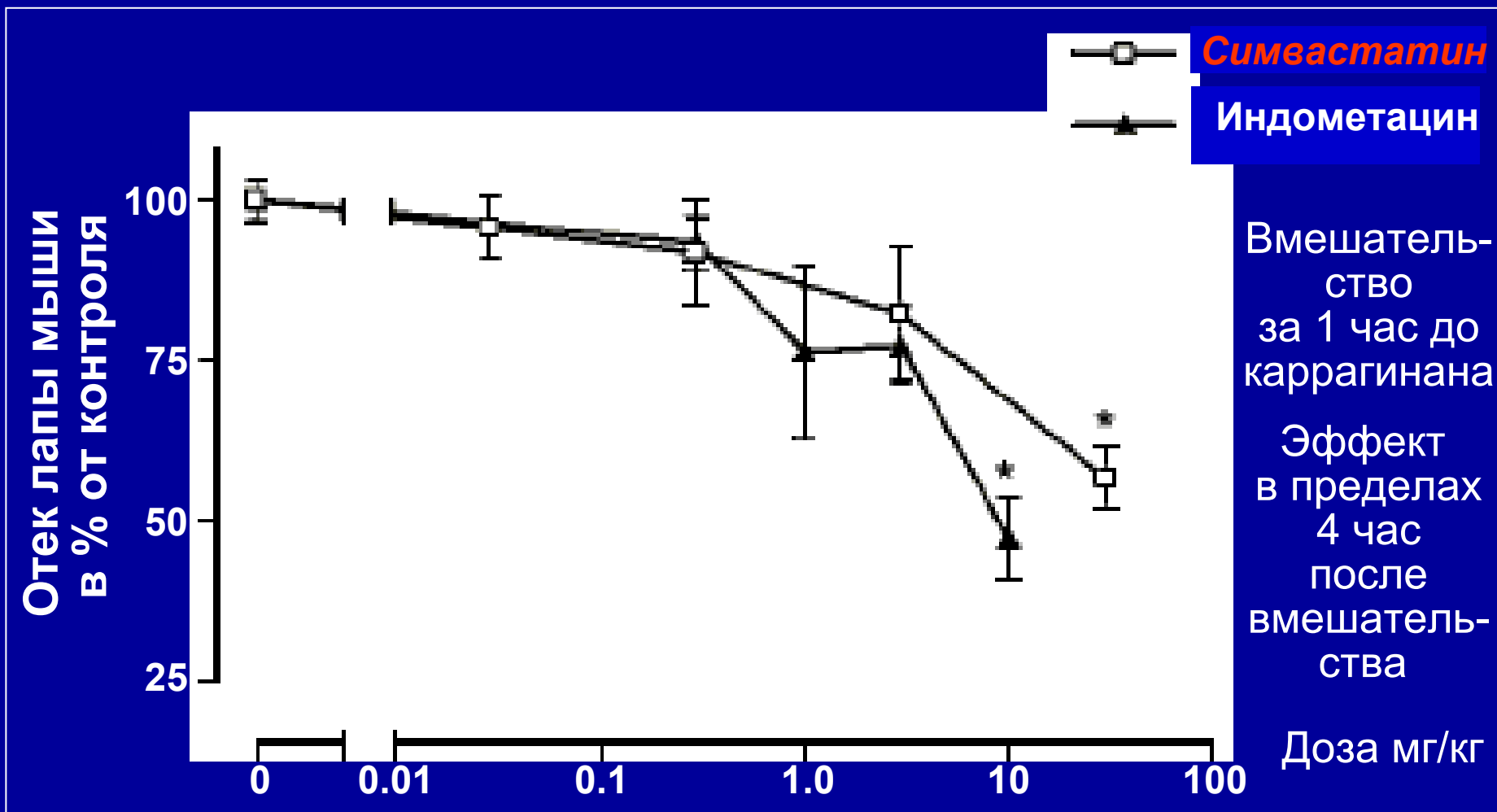
Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-химической медицины МЗ РФ

Отек лапы мыши в ответ на инъекцию каррагинана

Классическая модель

для изучения противовоспалительных средств

Эффект индометацина и симвастатина



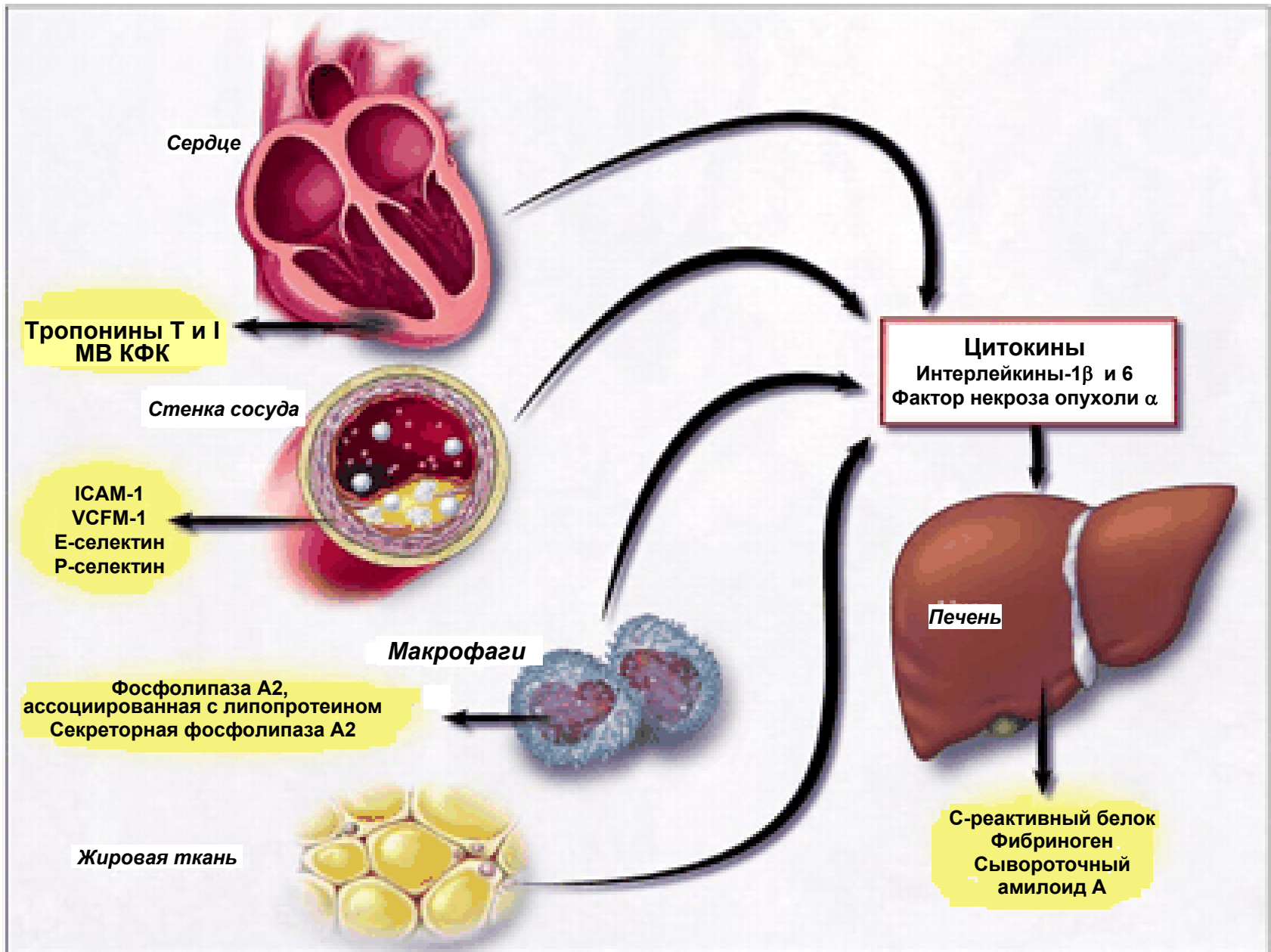
Лекарства считаются противовоспалительными,
если их применение сопровождается
уменьшением проявлений воспаления
в стандартных экспериментальных моделях *in vivo*.

Kushner I.

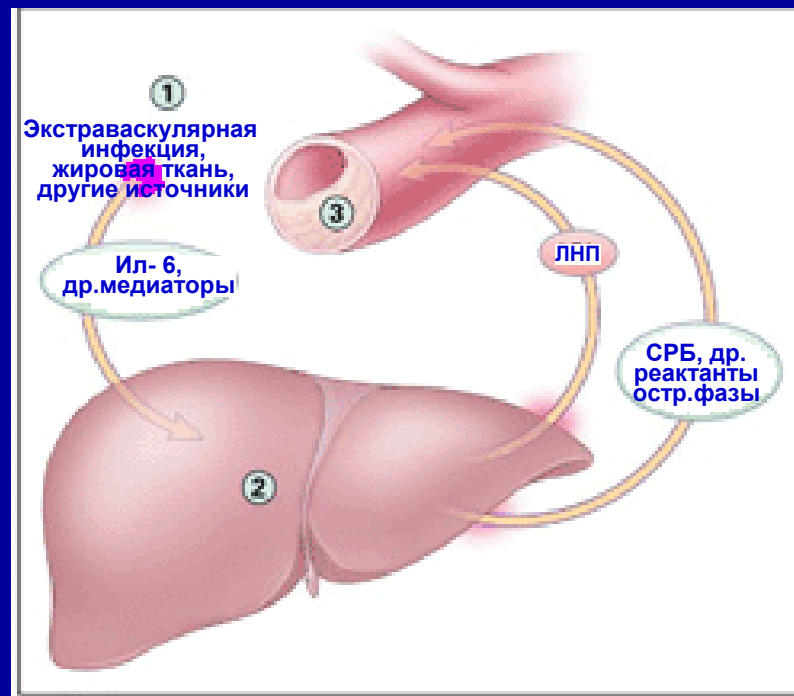
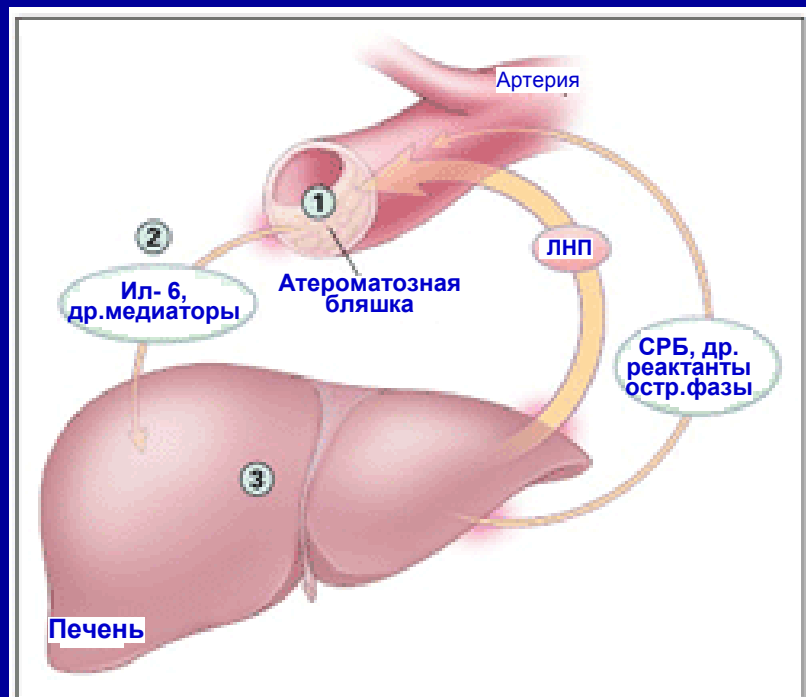
Semantics, inflammation, cytokines and common sense.

Cytokine & Growth Factor Reviews 1998; 9: 191-196

Источники маркеров воспаления и цитокинов



Два возможных представления роли острофазовой реакции в атеротромбозе



Munford R.S. N Engl J Med 2001; 344; 2016

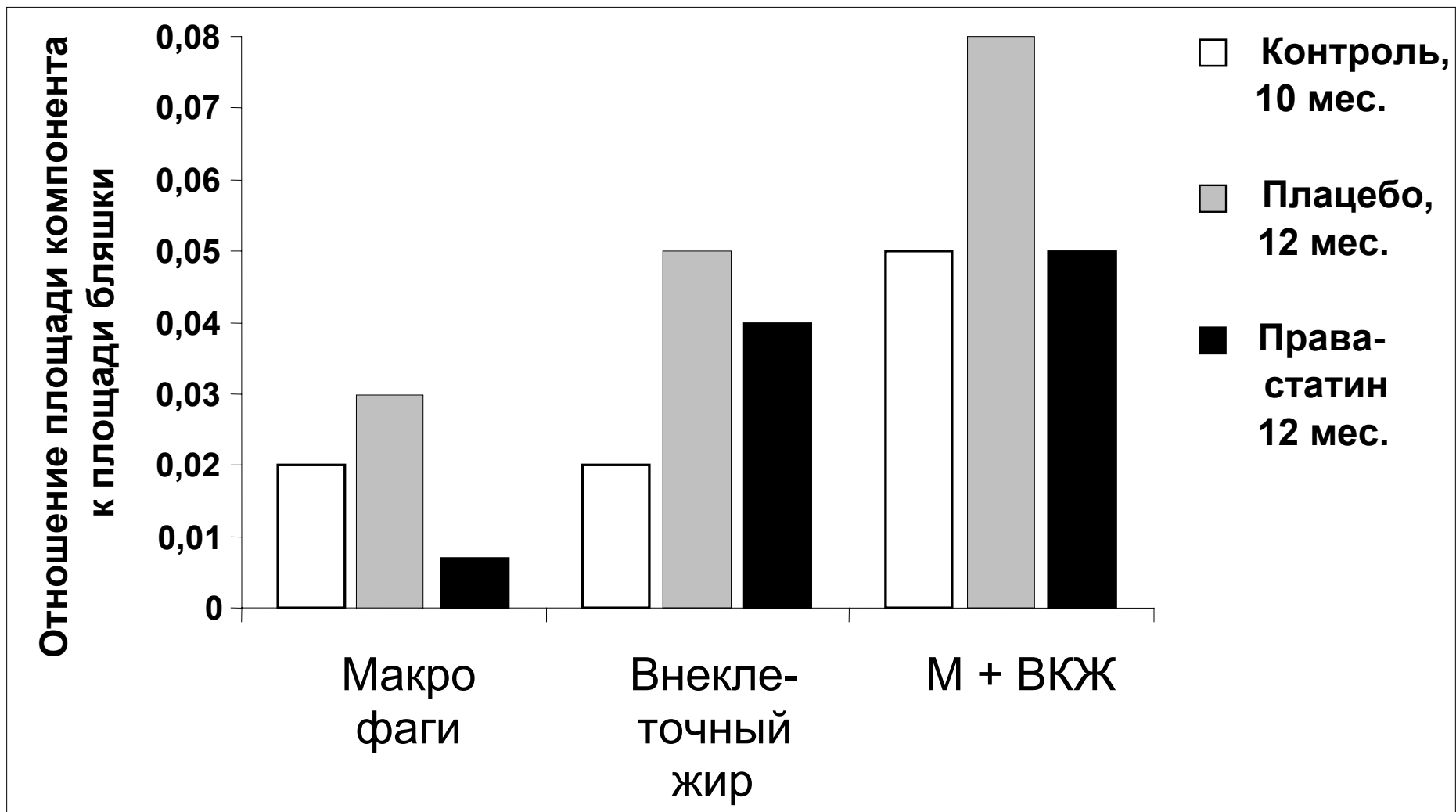
Считаеся, что клинический эффект статинов превосходит тот, который можно было бы ожидать от вызванного ими снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Поэтому считают необходимым привлекать дополнительные механизмы для объяснения влияния статинов на течение атеросклеротических заболеваний и возникновение их осложнений.

Одним из таких возможных механизмов является действие статинов на некоторые показатели, характеризующие сопровождающие атеросклероз процессы воспаления.

На наличие противовоспалительного эффекта могут указывать сведения о влиянии статинов на состав атеросклеротической бляшки в эксперименте и у человека.

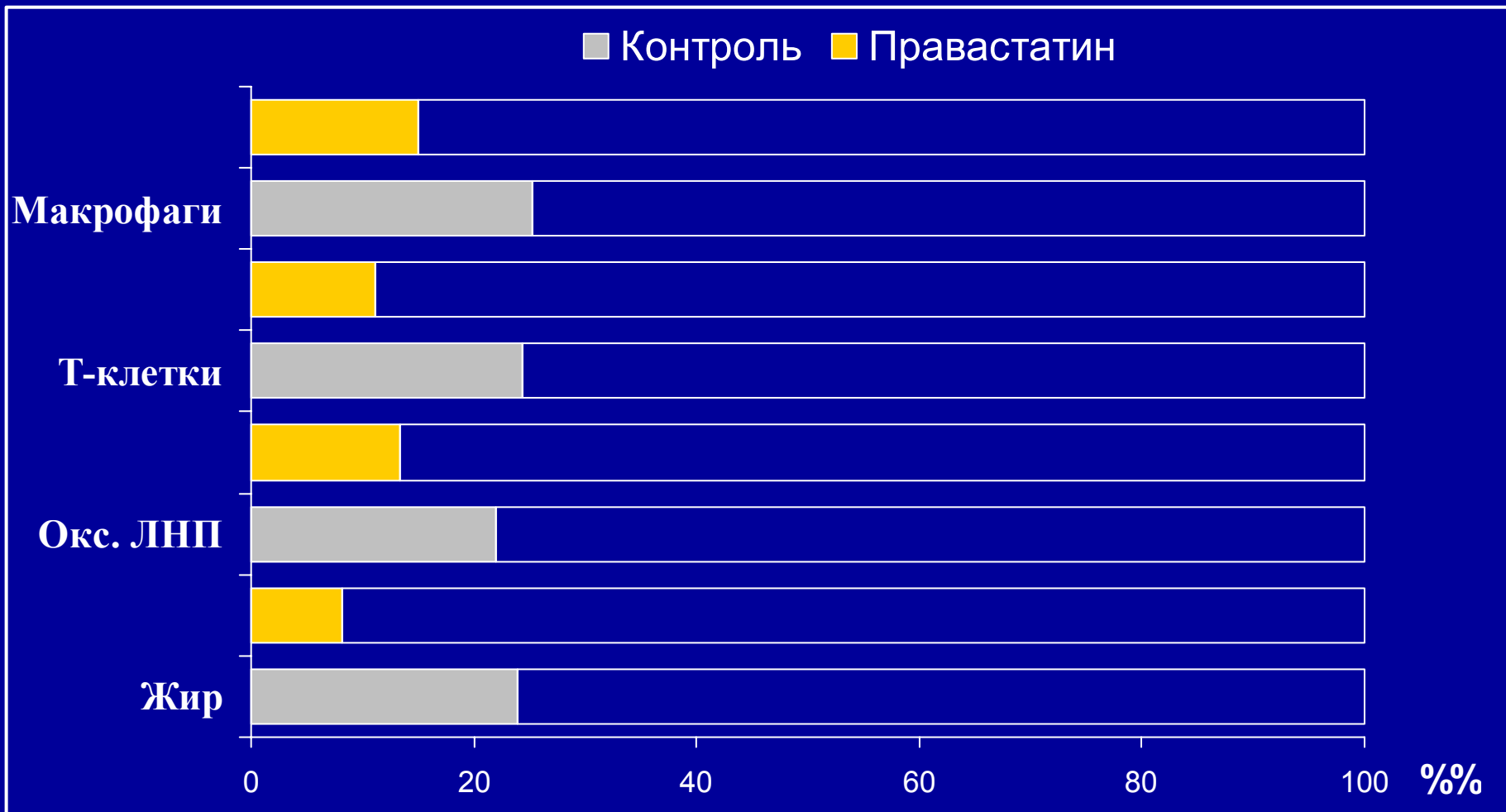
Влияние правастатина (50 мг/кг/сут, 48 нед.) на состав атеросклеротических бляшек у WHHL кроликов (1)



Правастатин и состав бляшек сонных артерий

Больные с клинически выраженными стенозами сонных артерий
правастатин 40 мг/сут (n=11) без гиполипидемической терапии (n=13. контроль)
за 3 месяца до эндартеректомии.

Состав бляшек - специальное окрашивание и иммуногистохимически
с количественным анализом изображений



Утверждается, что клинический эффект статинов превосходит тот, который можно было бы ожидать от вызванного ими снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Поэтому считают необходимым привлекать дополнительные механизмы для объяснения влияния статинов на течение атеросклеротических заболеваний и возникновение их осложнений.

Одним из таких возможных механизмов является действие статинов на некоторые показатели, характеризующие сопровождающие атеросклероз процессы воспаления.

На наличие противовоспалительного эффекта могут указывать клинические данные о влиянии статинов на маркеры воспаления у людей с атеросклеротическими заболеваниями.

Изменения уровня С-реактивного белка при применении правастатина в исследовании CARE

Уровни СРБ измерены у 472 "случайных" больных до рандомизации и через 5 лет. Больные без событий во время исследования

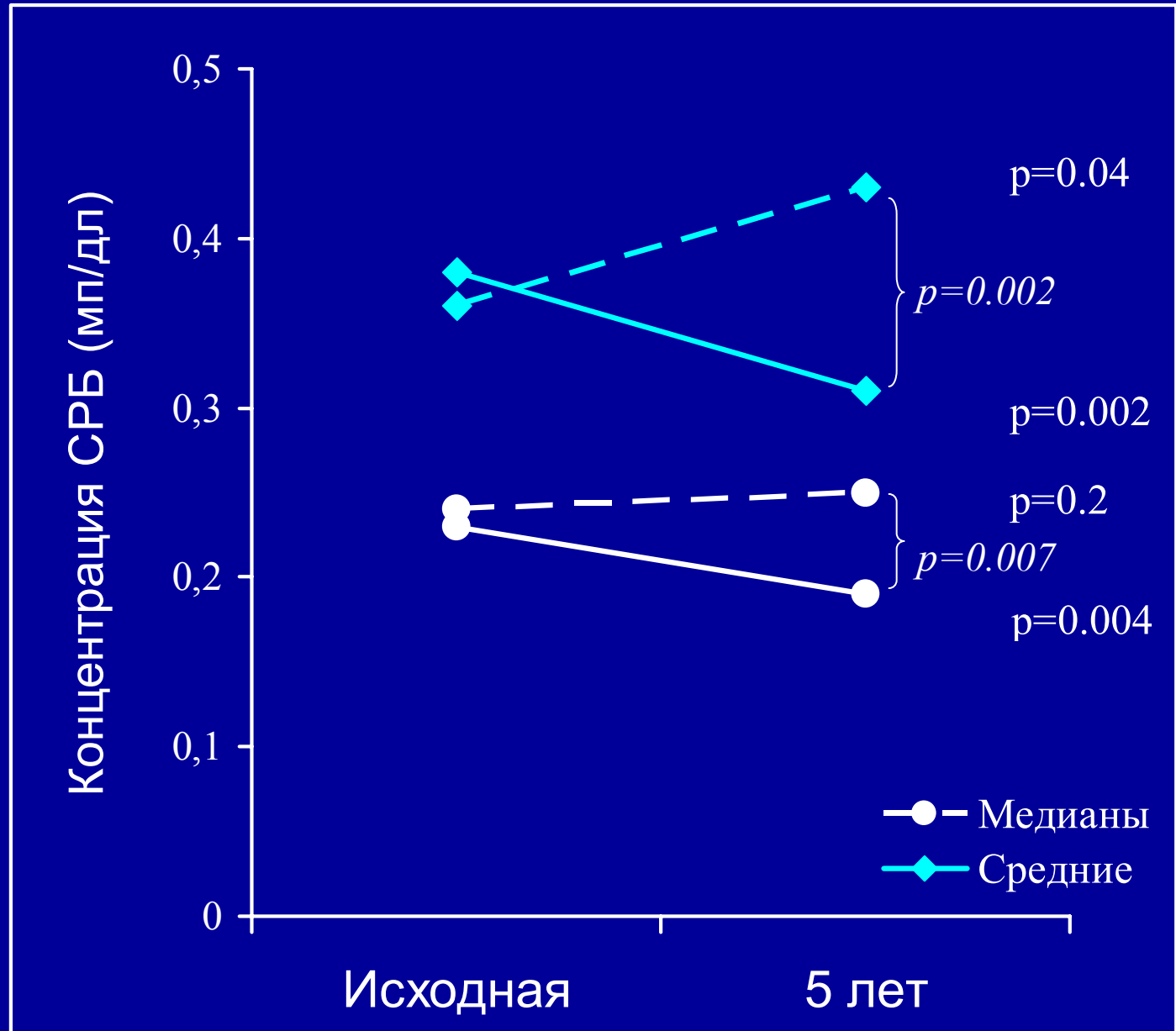
Правастатин



Плацебо

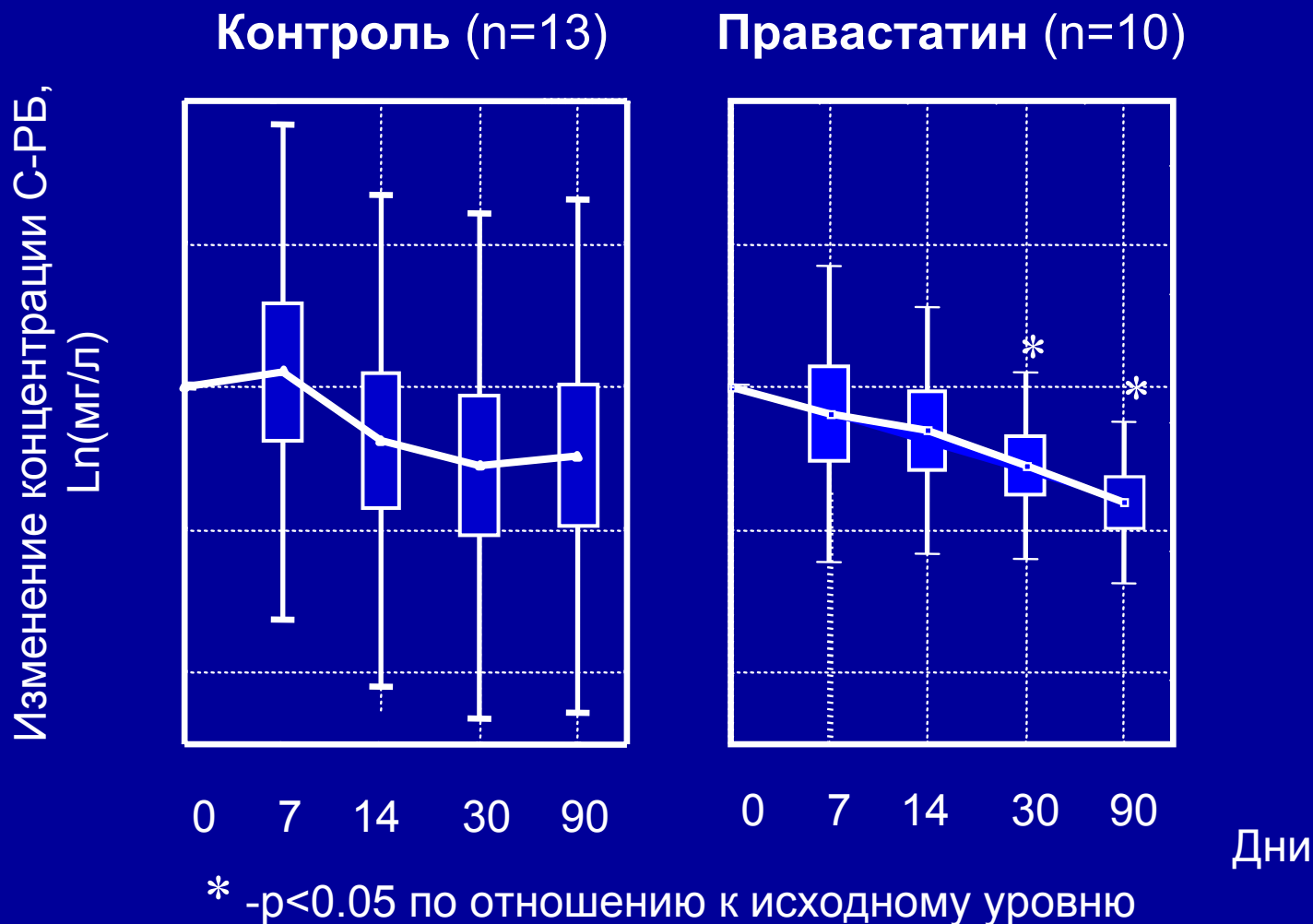


Ridker PM,
Circulation 1999;
100: 230-235



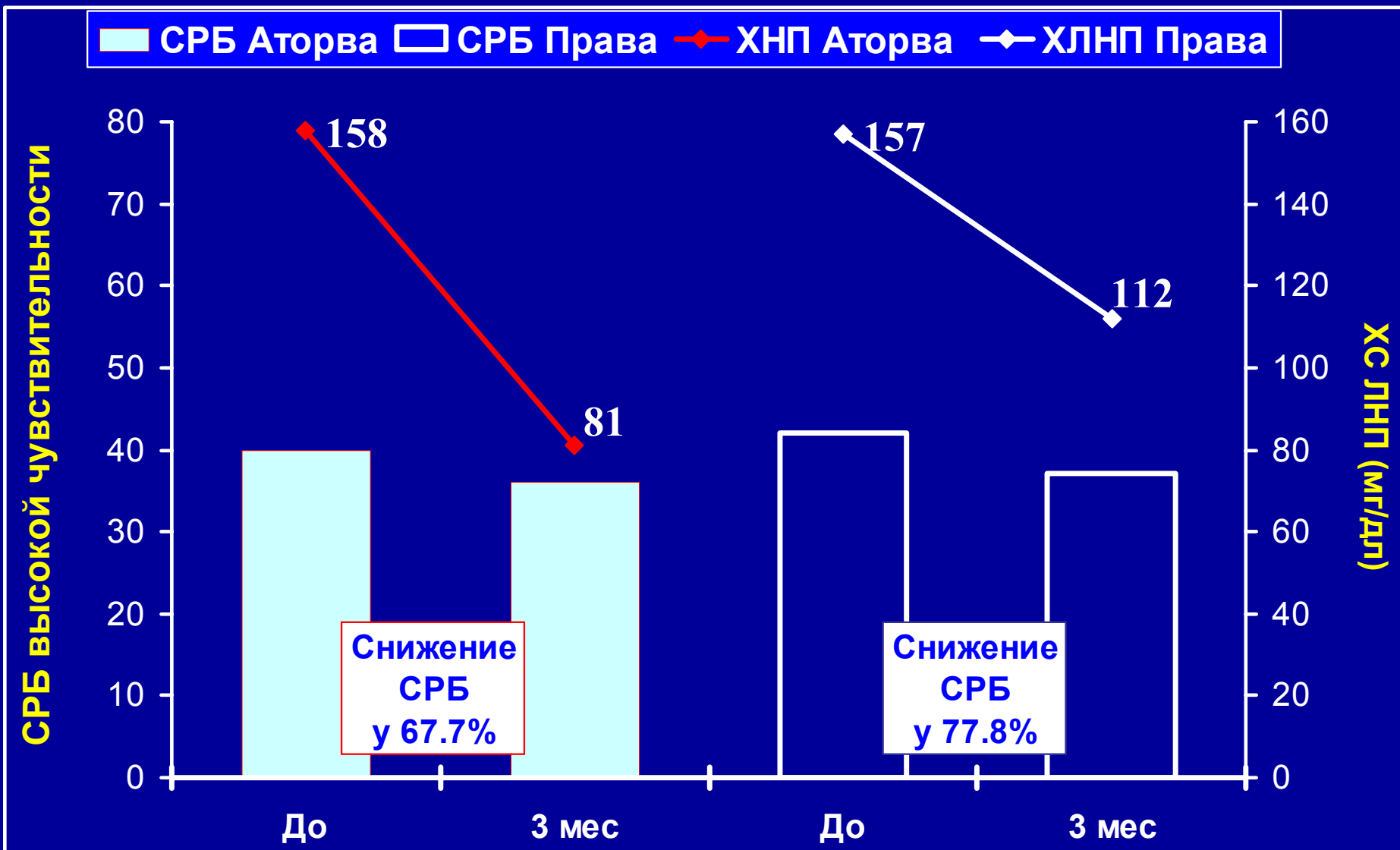
Правастатин при острой нестабильной стенокардии – изменения уровня С-реактивного белка

Средние значения изменений концентрации С-РБ в виде натуральных логарифмов по отношению к исходному уровню, принятому за "0".



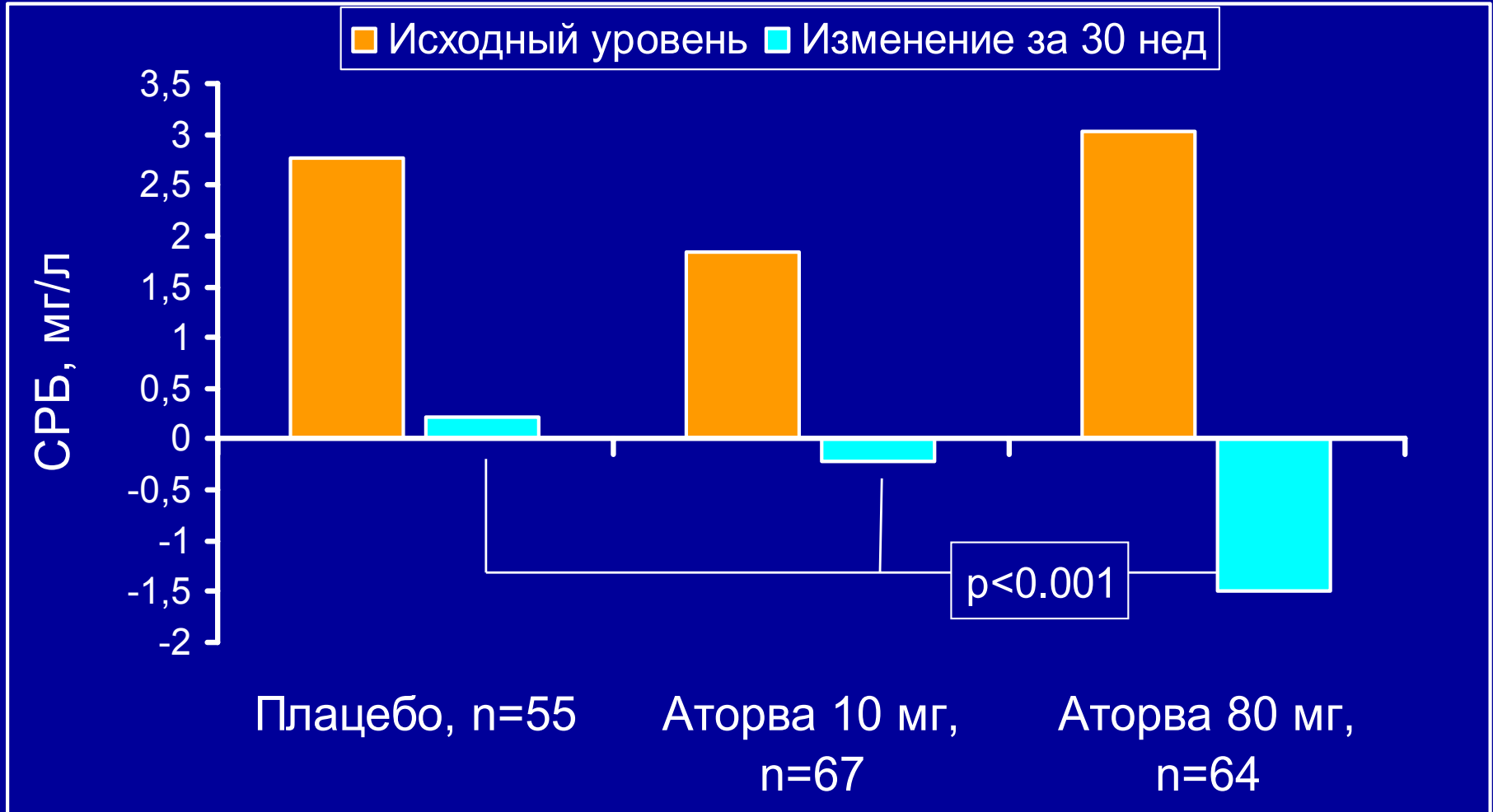
Влияние аторвастатина и правастатина на уровень С-реактивного белка

3 месяца аторвастатин 80 мг/сут, n=38 или правастатин 40 мг/сут, n=41



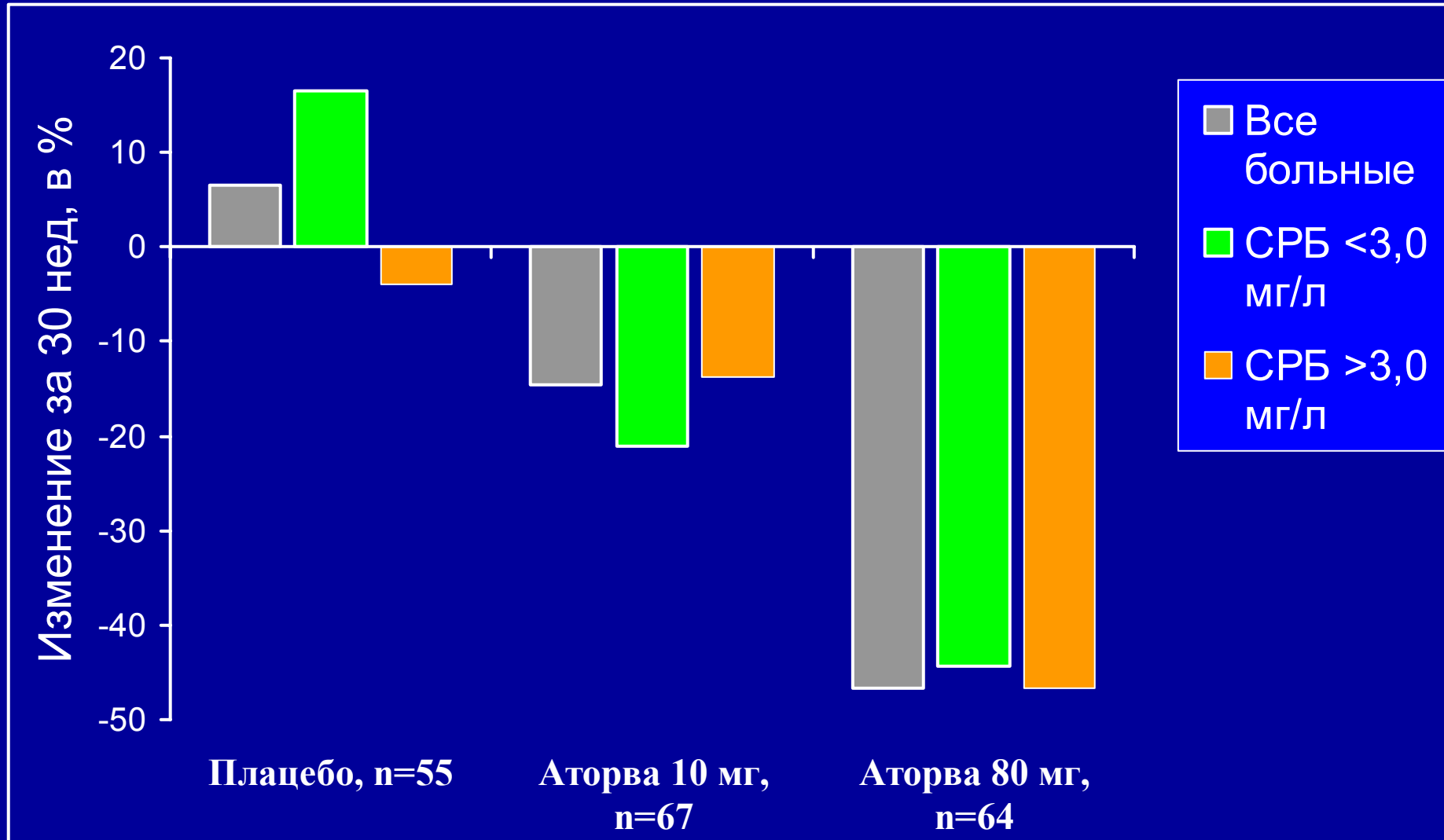
Влияние аторвастатина на уровень С-реактивного белка у больных диабетом типа 2. Исследование DALI (1)

Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование.
Критерии включения: диабет 2, ТГ 1,5-6,0 ммоль/л, ОХС 4,0-8,0 ммоль/л, СРБ <15 мг/л



Влияние аторвастатина на уровень С-реактивного белка у больных диабетом типа 2. Исследование DALI (2)

Изменения СРБ в % у всех больных и в группах с "нормальным" и "повышенным" исходным уровнем

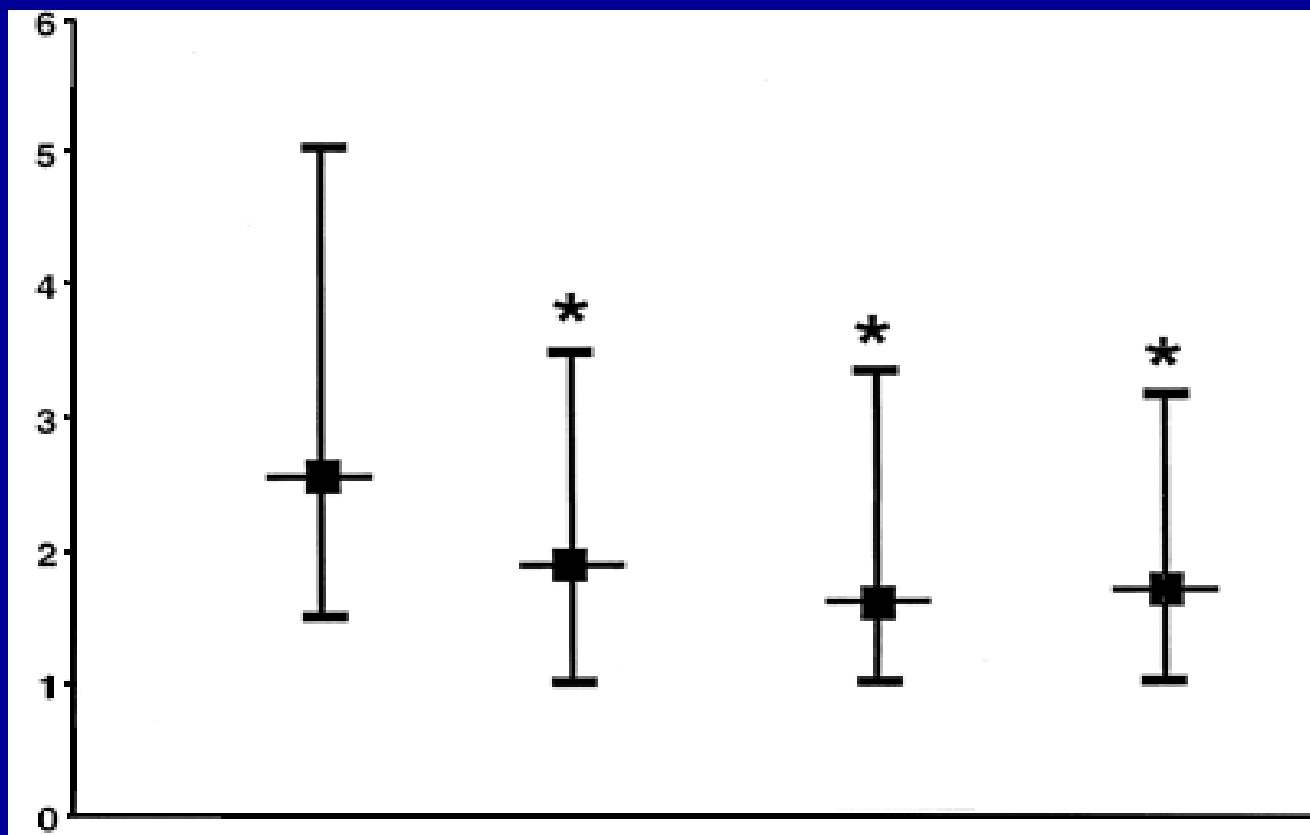


Влияние статинов на уровень С-реактивного белка, определенного высоко чувствительным методом

Рандомизированное, двойное слепое, перекрестное исследование, 22 больных с комбинированной гиперлипидемией (ХС ЛНП >130 мг/дл, ТГ 200-600 мг/дл).

Снижение СРБ (больных,%) 72,7 81,8 81,8

СРБ высокой чувствительности (мг/л)



Показаны медианы и 25 и 75 перцентили

* $p < 0.025$

Статины – по 6 недель каждый

Уровни маркера воспаления (С-реактивного белка)
и клинический эффект статинов

Статины, уровни липидов и С-реактивного белка и выживаемость больных с ангиографически тяжелой КБС

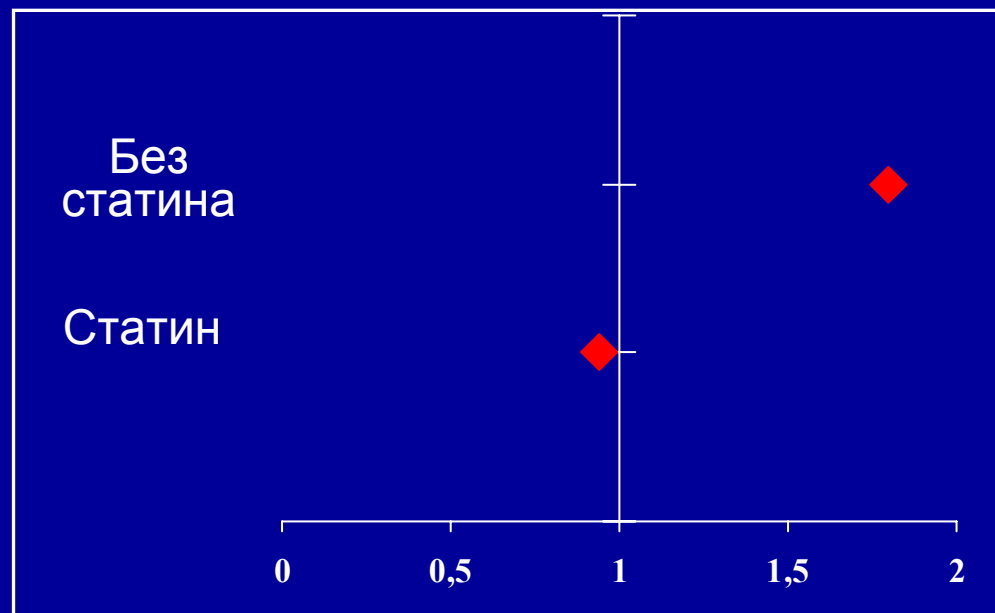
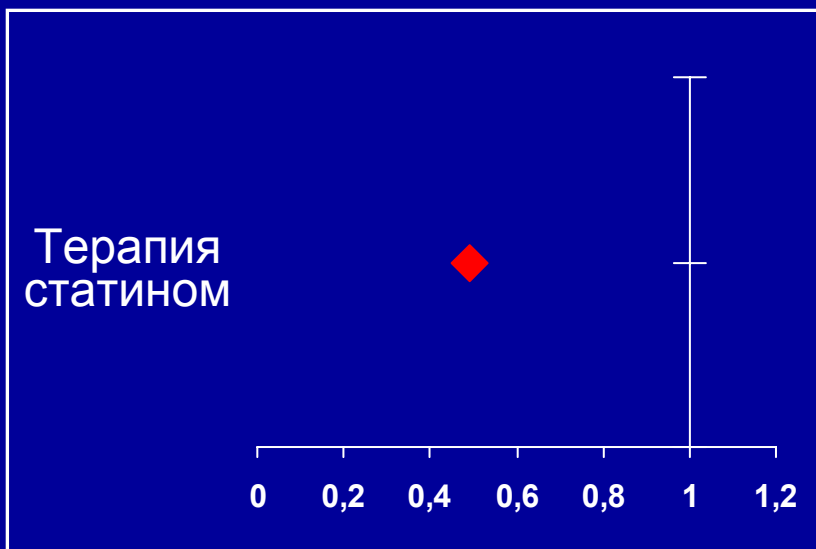
985 больных со стенозами коронарных артерий 70% и больше. Наблюдение в среднем 3 (1,8-4,3) года. Умерло 109 больных (11%)

Независимые предикторы выживания:

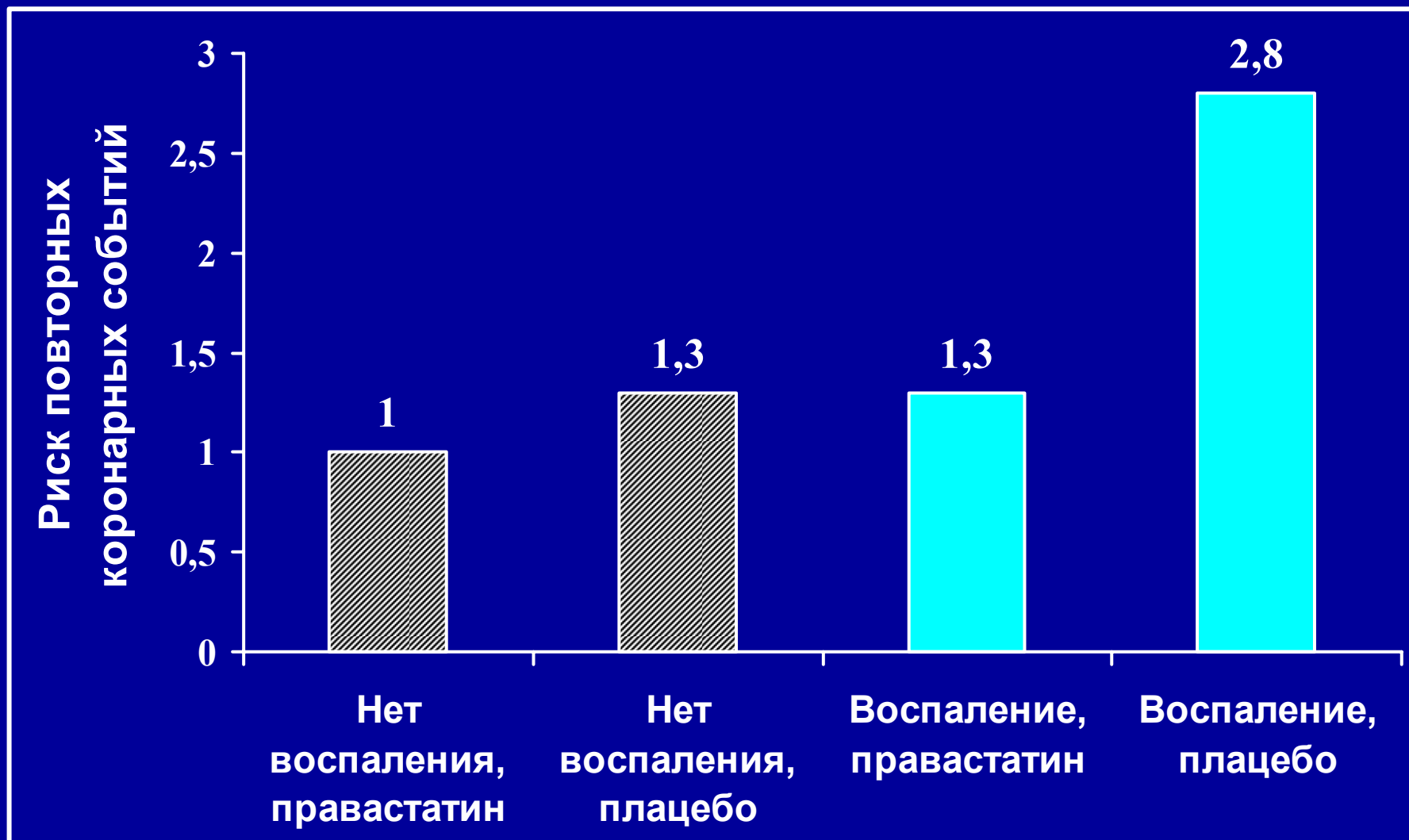
возраст, фракция выброса левого желудочка, диабет, уровень С-реактивного белка (СРБ), назначение статинов.

**Отношение рисков смерти.
повышение СРБ/ без повышения СРБ
(на терциль СРБ)
в зависимости от терапии статином**

Отношение рисков смерти.
терапия статином/
без терапии статином



CARE: наличие признаков воспаления, применение правастатина и риск возникновения коронарных событий



P.M.Ridker et al., Circulation 1998; 98:839

AFCAPS. Относительный риск коронарных событий в зависимости от исходных уровней ХС ЛНП и С-реактивного белка

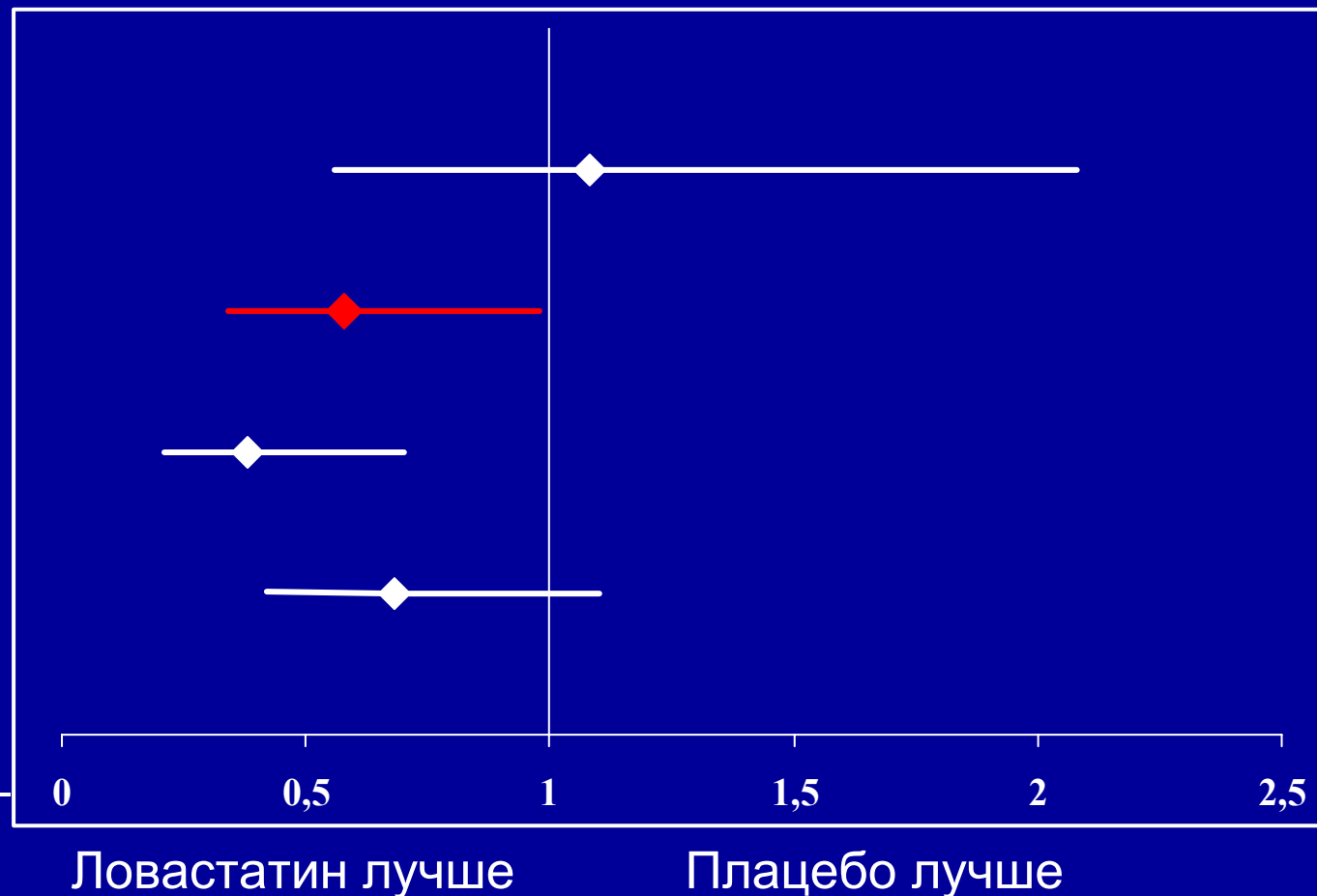
Низкий ХС ЛНП,
низкий СРБ

**Низкий ХС ЛНП,
высокий СРБ**

Высокий ХС ЛНП,
низкий СРБ

Высокий ХС ЛНП,
высокий СРБ

*низкий, высокий
< или > медианы



AFCAPS. Относительный риск коронарных событий в зависимости от исходных уровней отношения ОХС/ХС ЛВП и С-реактивного белка

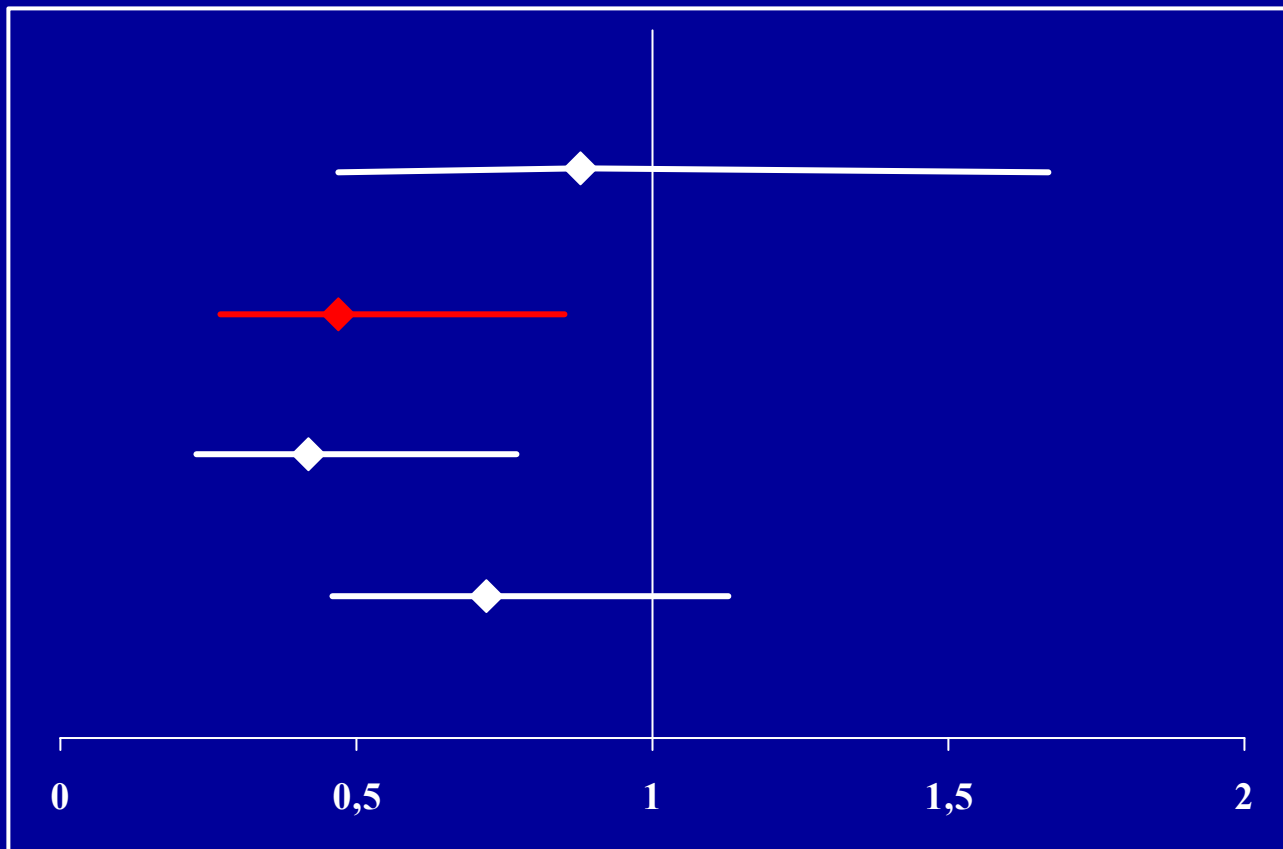
Низкое*ОХС/ХСЛВП,
низкий* СРБ

*Низкое ОХС/ХСЛВП,
высокий СРБ*

Высокое ОХС/ХСЛВП,
низкий СРБ

Высокое ОХС/ХСЛВП,
высокий СРБ

*низкий, высокий –
< или > медианы



Ловастатин лучше

Плацебо лучше

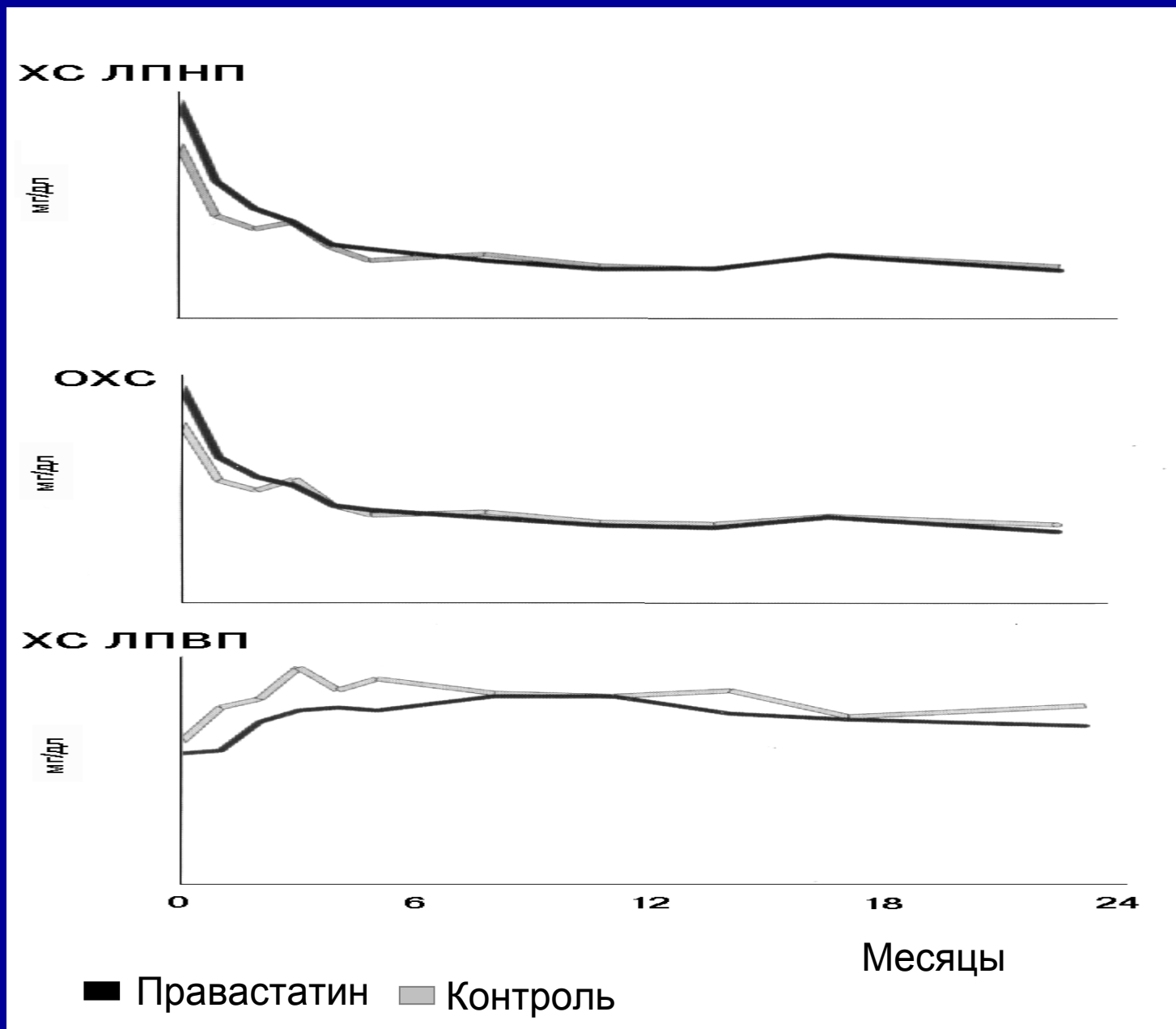
**Влияние на клинически доступный маркер воспаления –
очевидно эффект класса статинов**

**(или производимого средствами этого класса
изменения уровней липидов)**

Вероятно, это одно из проявлений их плеiotропного действия.

Что подтверждается экспериментами J.K.Williams

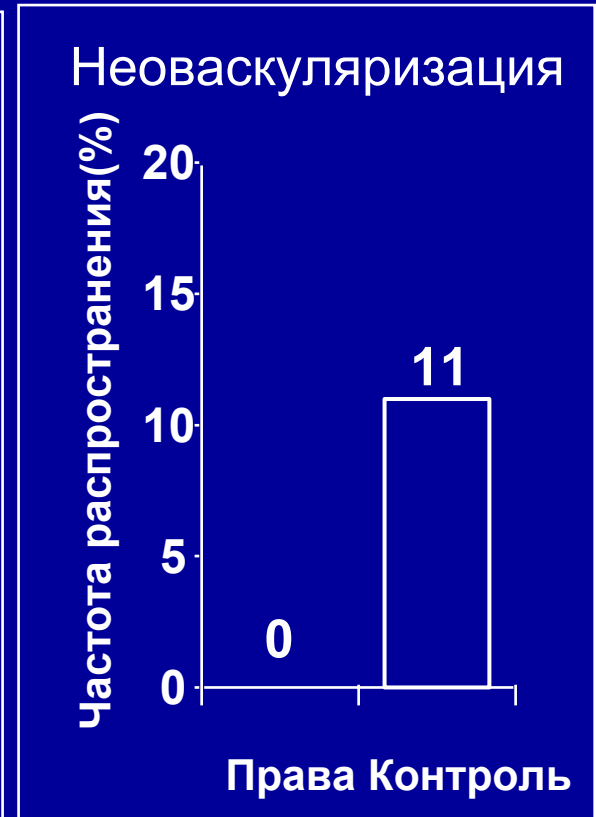
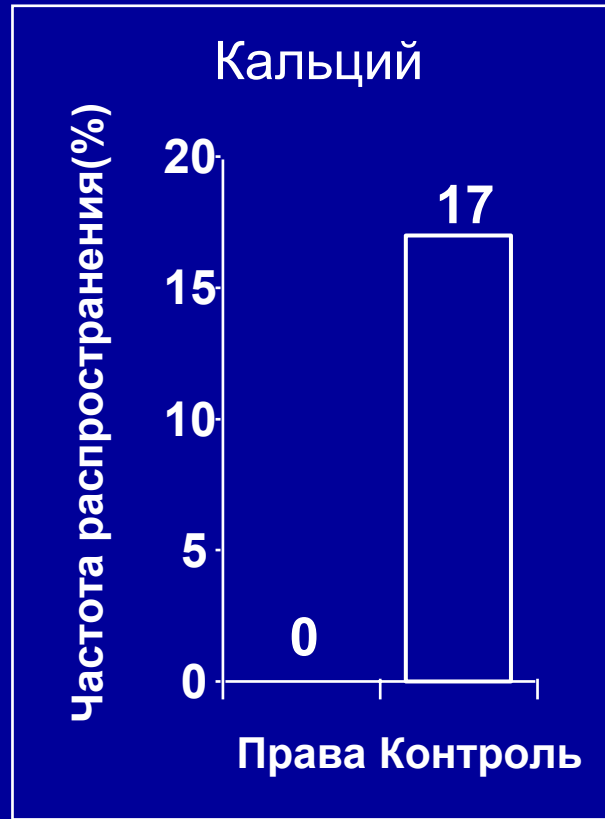
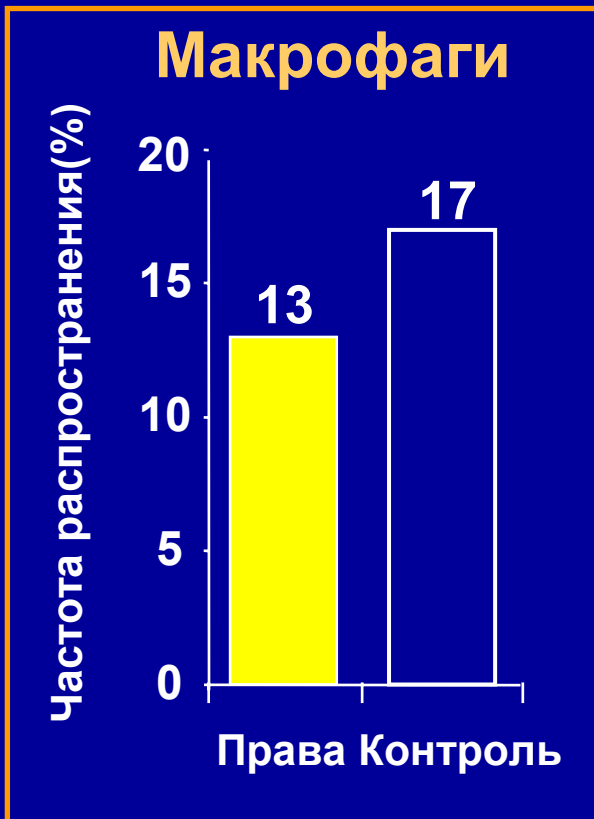
Влияние диеты и правастатина на уровни липидов у приматов



*J.K. Williams
et al,
JACC 1998;
31:684*

Действие правастатина на состав атеросклеротической бляшки у приматов, не связанное с влиянием на уровень холестерина

Гистологическое изучение состояния интимы общей сонной артерии
с выраженными атеромами



P < 0.05 для всех сравнений между группами

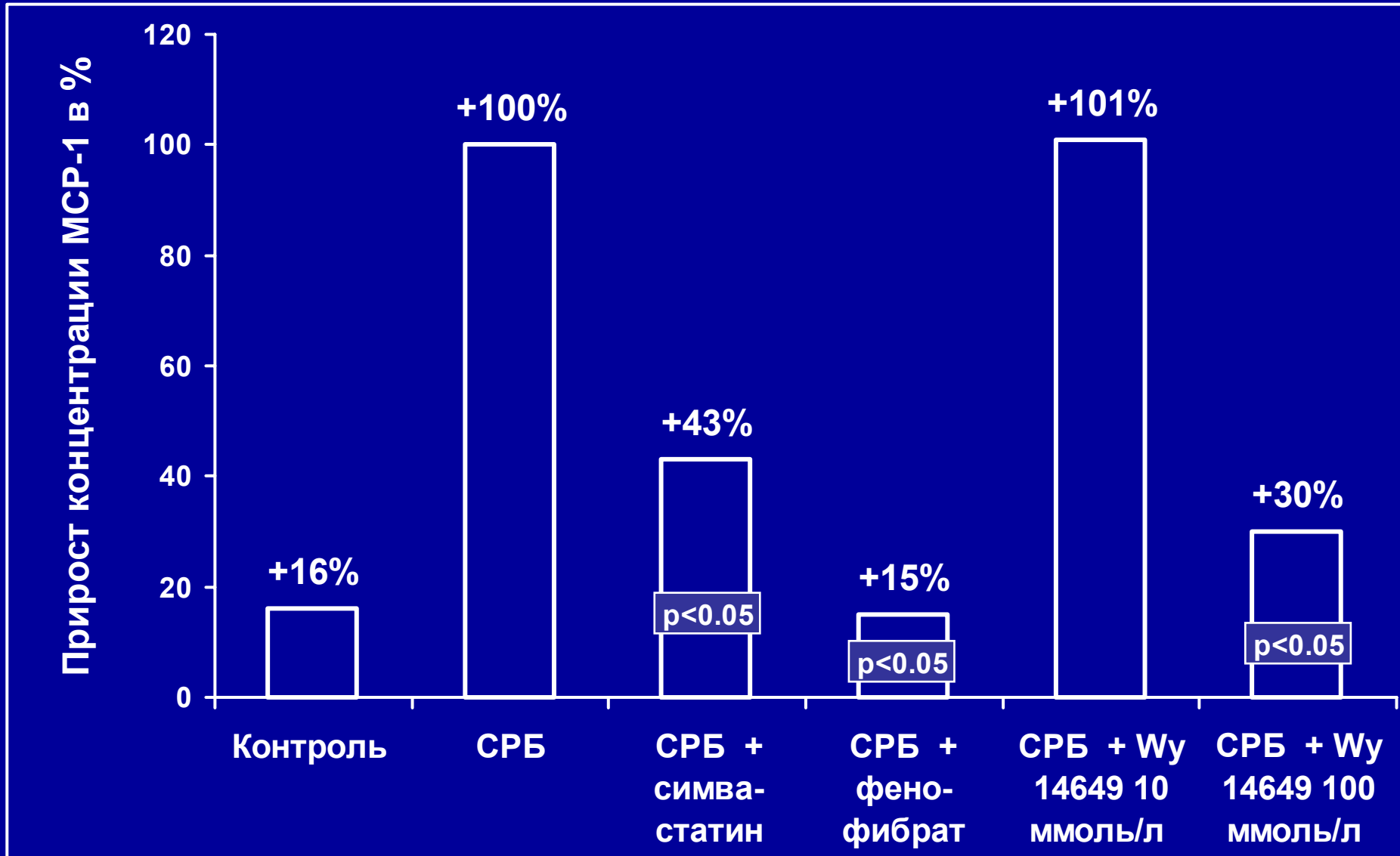
Williams et al. JACC 1998;31:684-91

Возможные механизмы

Сам по себе снижаемый статинами С-реактивный белок не свидетель, а мощный патогенетический фактор

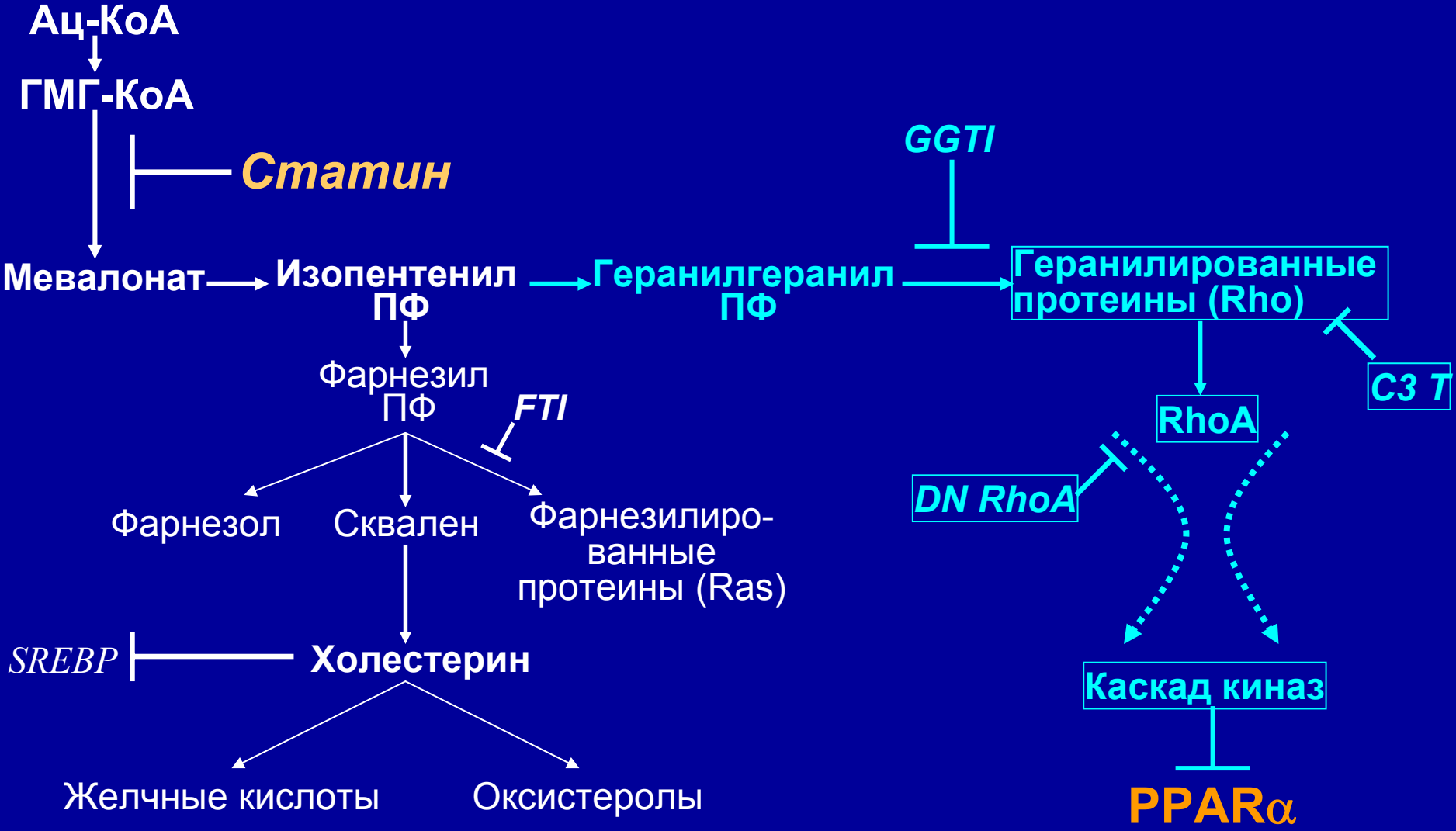
Предполагается также, что статины являются активаторами PPAR α (рецепторов, активируемых активатором пероксисом)

CRP и выделение клетками эндотелия человека белка–хемоаттрактанта моноцитов–1 (MCP-1) Влияние симвастатина и активаторов PPAR α



Возможный механизм активации PPAR α статином

(по G.Martin et al., J Clin Invest 2001, 107:1423)



SREBP- протеин, связывающий стерол регулирующие элементы – фактор транскрипции, чувствительный к холестерину;
ПФ – пирофосфат; C3 T – C3 трансминаза; GGTI - ингибитор геранилгеранил трансферазы

Заключение

Статины безусловно оказывают влияние на некоторые характеристики атеросклеротической бляшки, которые принято рассматривать, как воспалительные, и на некоторые показатели у человека, которые принято рассматривать, как признак текущего воспалительного процесса. Эти характеристики статинов целесообразно изучать, вероятно, имея в виду какие-то новые показания к их применению.

Вполне реально практическое применение сведений о действии статинов на маркеры воспаления (данные AFCAPS) – **показанием к применению этих средств может стать обнаружение повышенных уровней маркеров воспаления (С-реактивного белка) независимо от содержания в крови ХС ЛНП**

Медикаментозное лечение атеросклероза

Некоторые проблемы профилактики атеросклероза и его осложнений преимущественно липид-модулирующими вмешательствами

Н.А.Грацианский

Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-химической медицины МЗ РФ

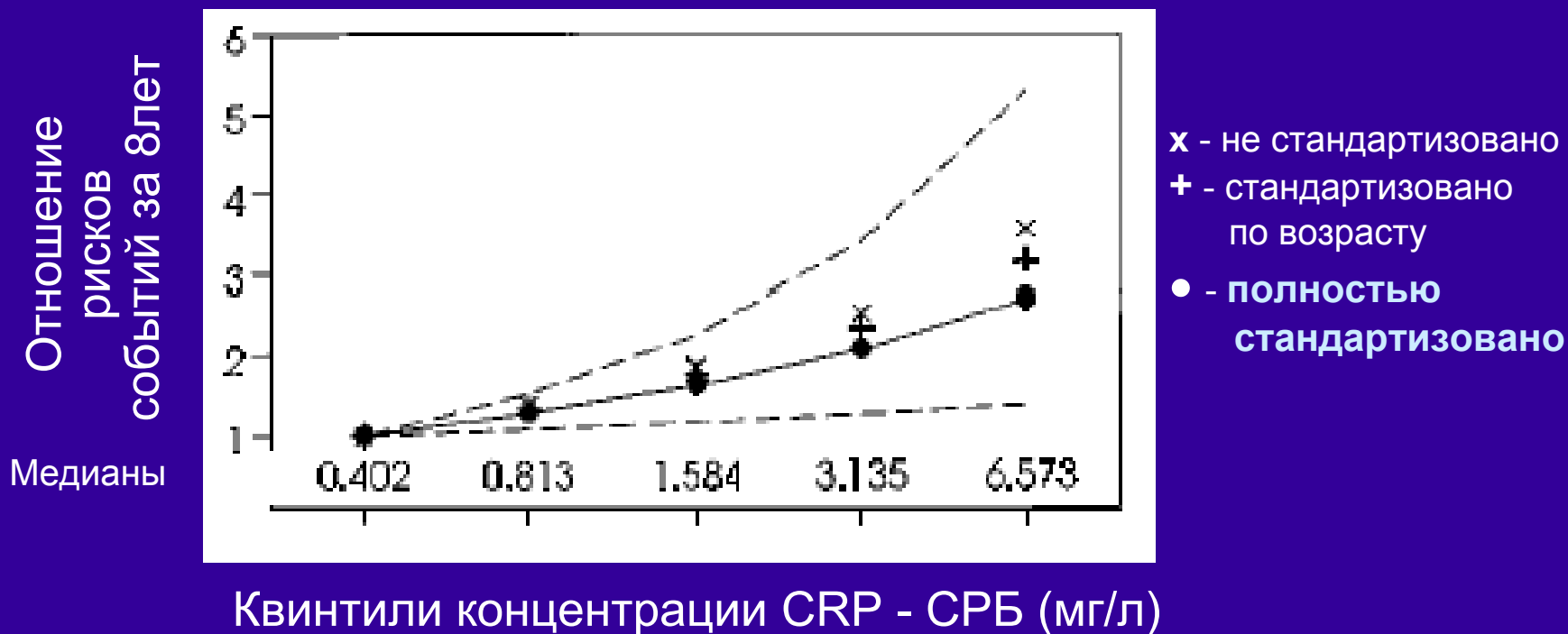
12/11/2002

Категории факторов риска

- **Основные, главные, независимые факторы риска**
- **Факторы риска, связанные с образом жизни**
 - ожирение ($ИМТ \geq 30$)
 - низкая физическая активность
 - атерогенная диета
- **Вновь выявленные (выявляемые, "новые") (emerging) факторы риска**
 - липопротеин (а)
 - гомоцистин
 - протромботические факторы
 - нарушенный уровень глюкозы натощак
 - субклинические формы атеросклероза
 - провоспалительные факторы**

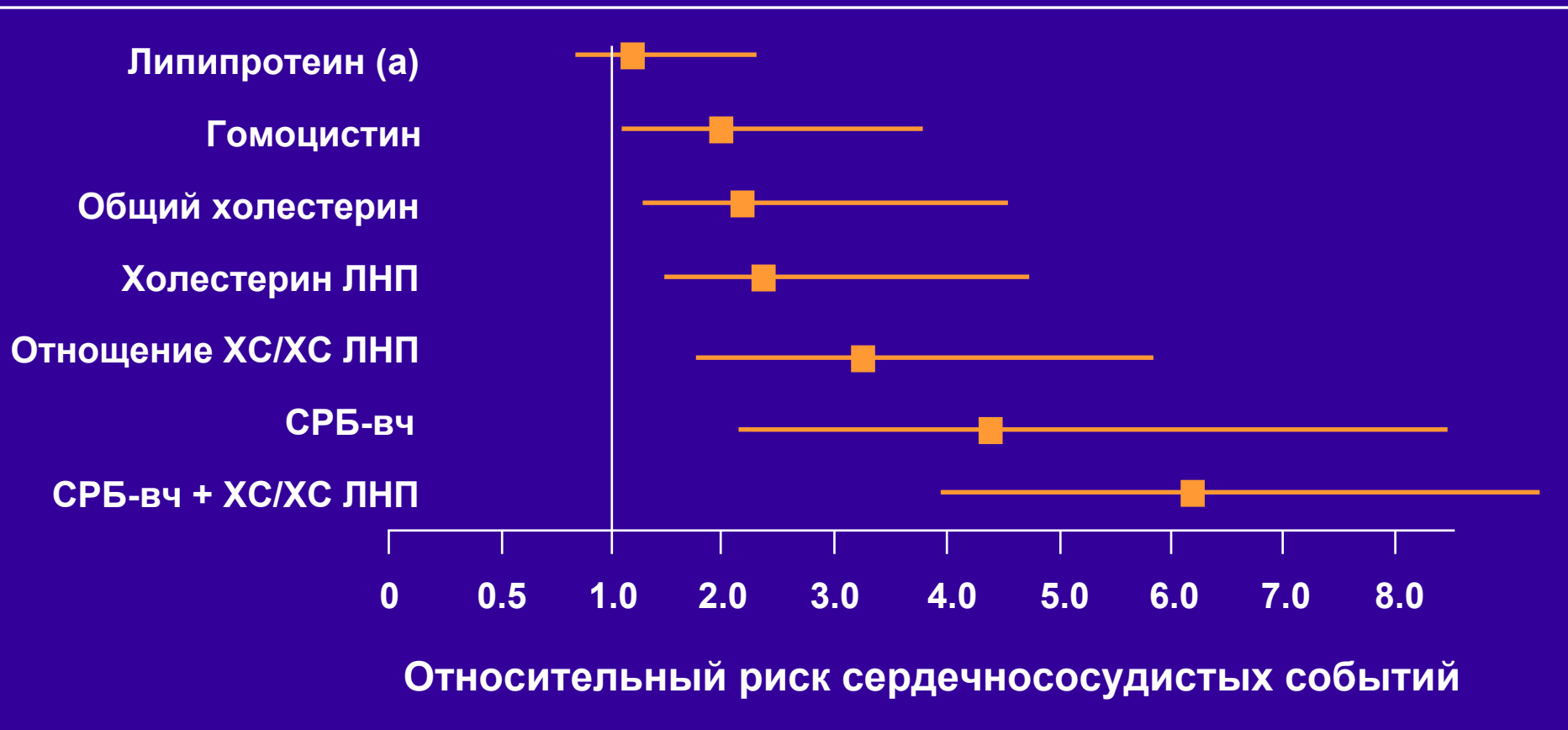
C-реактивный белок (СРБ) предсказывает риск коронарной болезни сердца у здоровых мужчин среднего возраста. MONICA - Аугсбург

Выборка 936 мужчин 45-64 лет. Основные коронарные события за 8 лет.
СРБ - чувствительный иммунорадиометрический метод



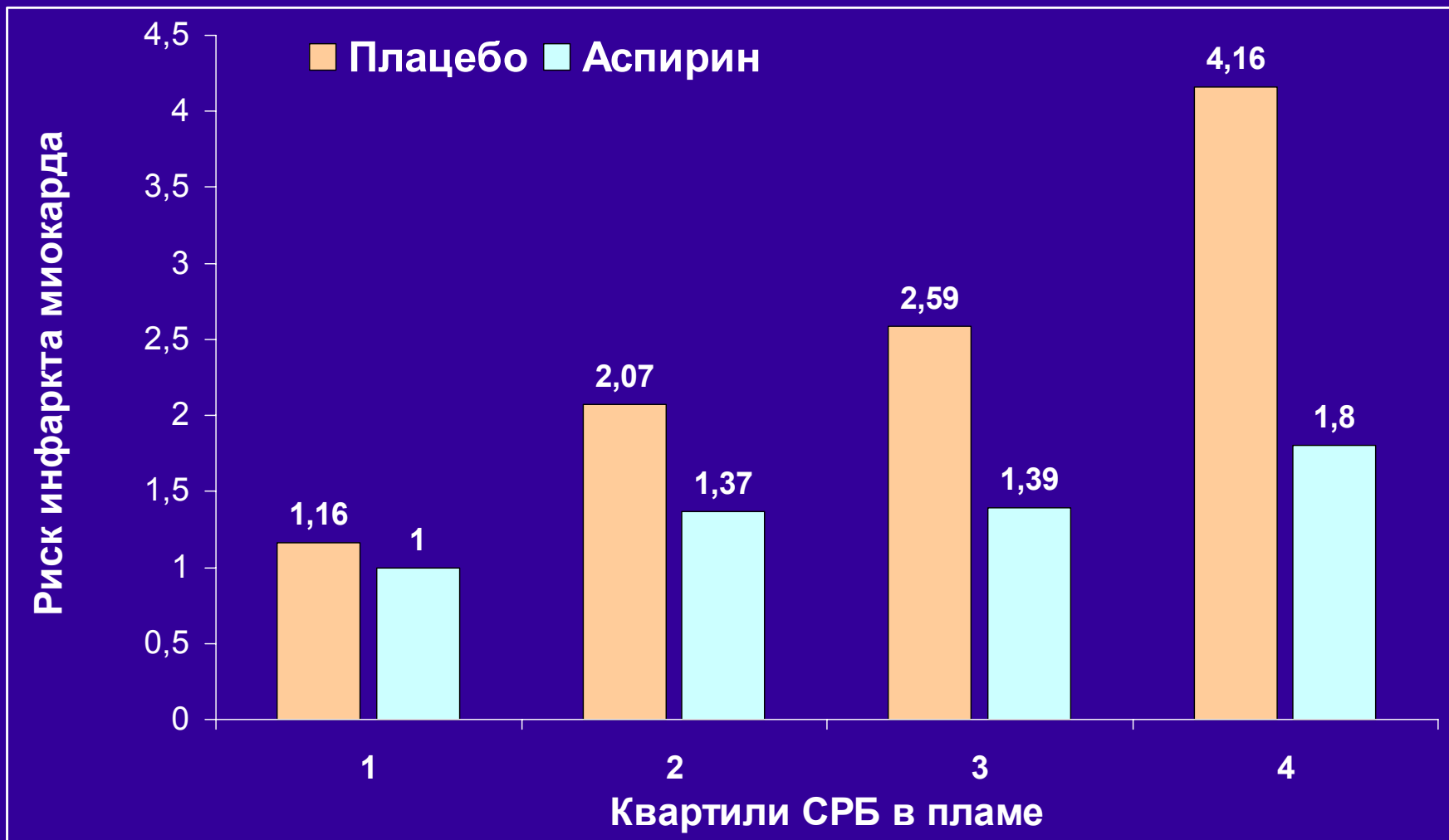
Koenig W et al. *Circulation* 1999; 99:237

Липидные и нелипидные факторы риска коронарной болезни сердца



Относительный риск и 95% ДИ в верхней по отношению к нижней квантили для каждого фактора

**Уровень С реактивного белка предсказывает риск развития инфаркта миокарда у мужчин.
Применение аспирина уменьшает риск, связанный с повышенным уровнем СРБ.**



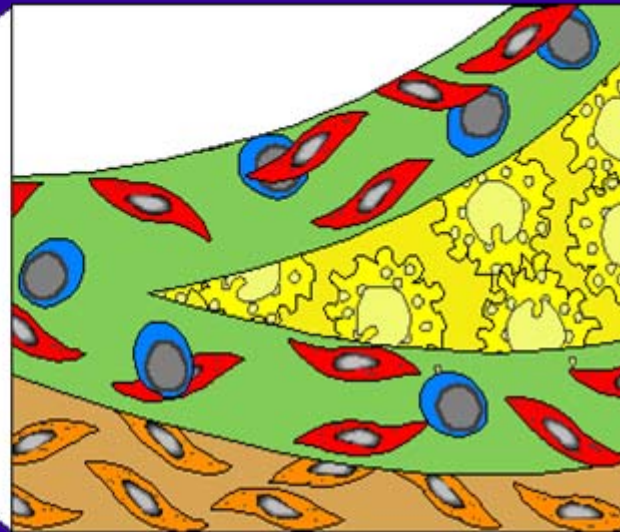
Характеристики бляшек, предрасположенных к разрыву



“Ранимая” бляшка



“Стабильная” бляшка



- Т лимфоцит
- Макрофагальная пенящая клетка (тканевой фактор)
- “Активированная” ГМК интимы (HLA-DR)
- Нормальная ГМК меди

Влияние статинов на уровень С-реактивного белка, определенного высоко чувствительным методом

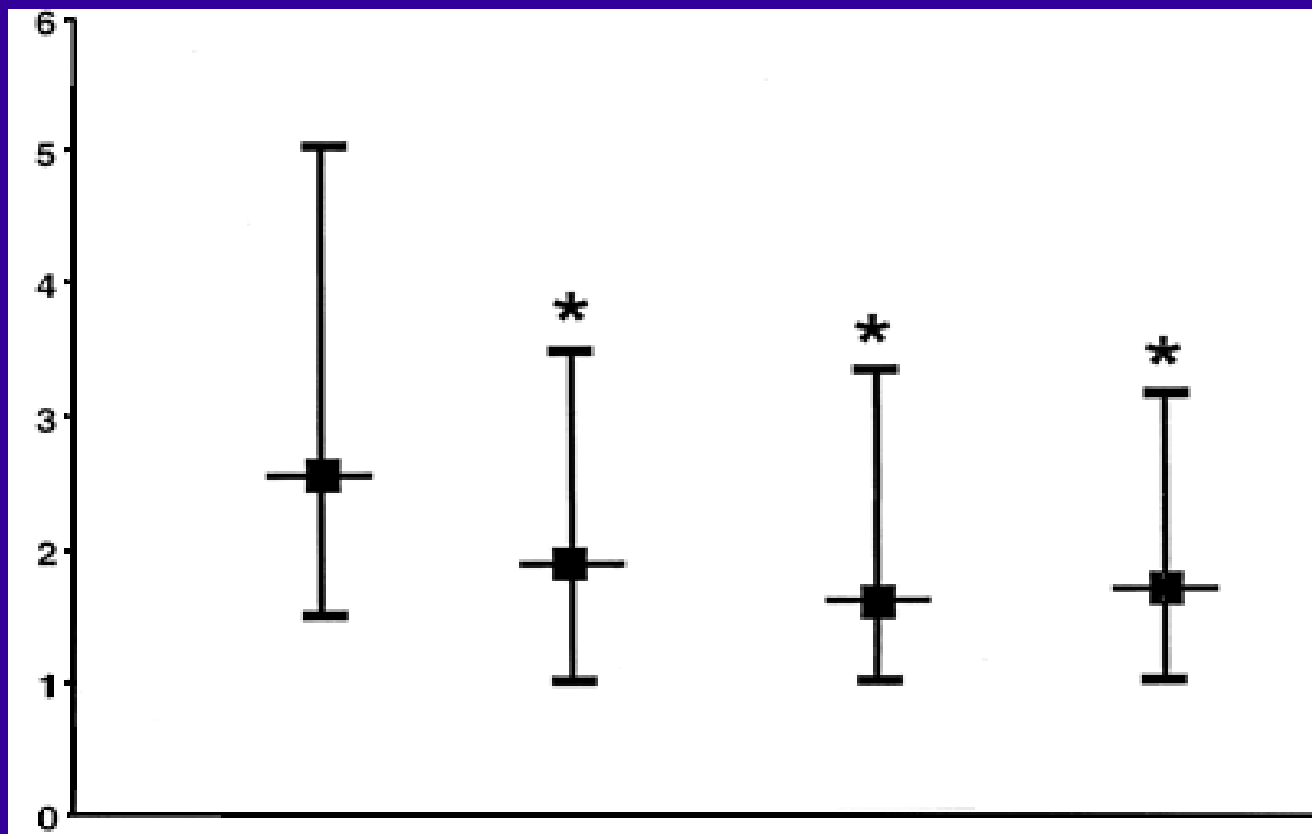
Рандомизированное, двойное слепое, перекрестное исследование, 22 больных с комбинированной гиперлипидемией (ХС ЛНП >130 мг/дл, ТГ 200-600 мг/дл).

Снижение СРБ (больных,%) 72,7

81,8

81,8

СРБ высокой чувствительности (мг/л)



Показаны медианы и 25 и 75 перцентили

* $p < 0.025$

Статины – по 6 недель каждый

AFCAPS. Относительный риск коронарных событий в зависимости от исходных уровней отношения ОХС/ХС ЛВП и С-реактивного белка

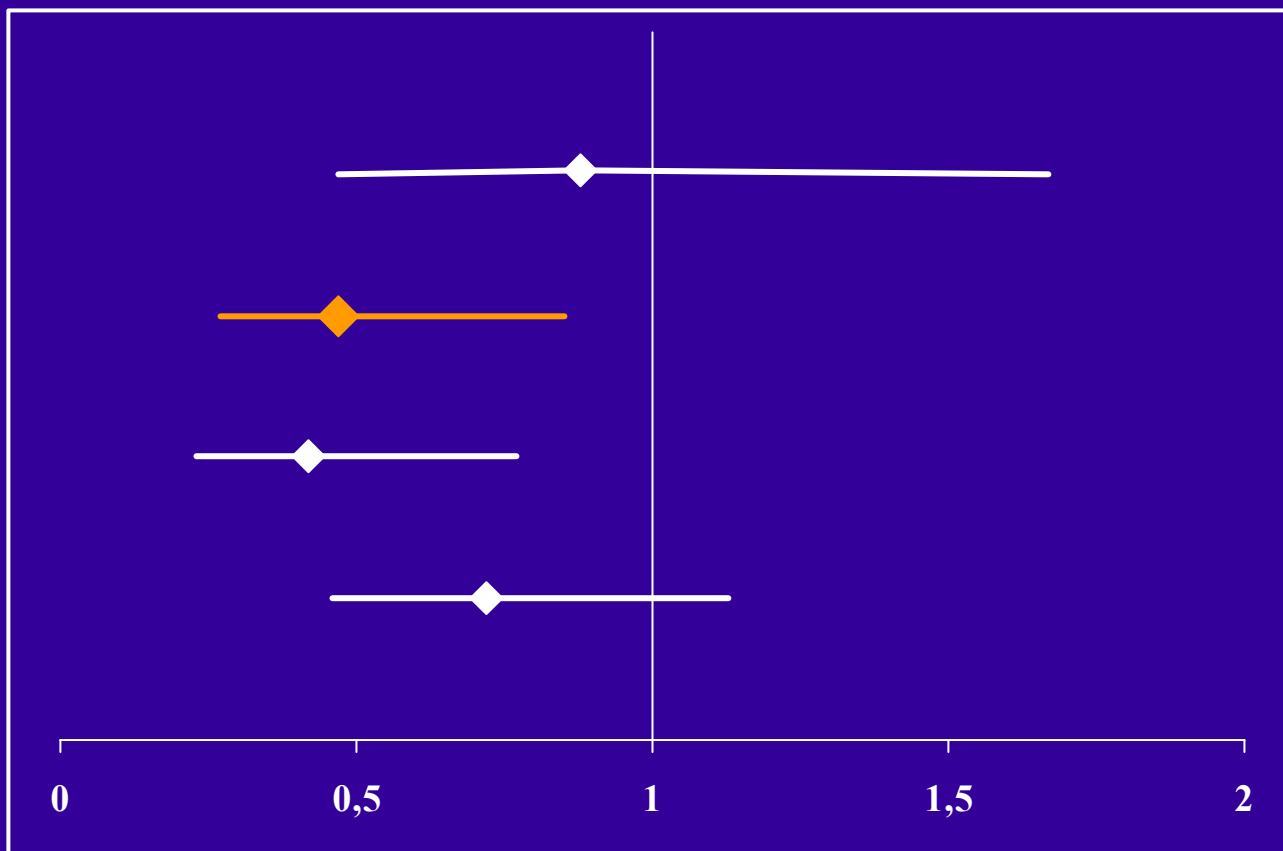
Низкое*ОХС/ХСЛВП,
низкий* СРБ

**Низкое ОХС/ХСЛВП,
высокий СРБ**

Высокое ОХС/ХСЛВП,
низкий СРБ

Высокое ОХС/ХСЛВП,
высокий СРБ

*низкий, высокий –
< или > медианы



Ловастатин лучше

Плацебо лучше

**Терапия, направленная на снижение уровней ЛНП
у людей с 0–1 фактором риска
и холестерином ЛНП 160-189 мг/дл (4.14-4.9 ммоль/л)
(несмотря на изменение образа жизни)**

**Факторы,
оправдывающие лекарственную терапию**

- Резкая выраженность одного (единственного)
основного фактора риска
- Множественные факторы риска,
связанные с образом жизни
и "новые" (emerging) факторы риска
(если измерены)

Современное состояние проблемы терапии статинами

Н.А.Грацианский

*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины МЗ РФ*

www.athero.ru

PROVE-IT: план исследования

Больные - острый коронарный синдром <10 сут,
ОХС ≤ 240 мг/дл или < 200 на терапии (n=4162)

Аспирин + стандартная терапия

**Стандартная
Правастатин 40 мг/сут**

**Интенсивная
Аторвастатин 80 мг/сут**

Гатифлоксацин или плацебо

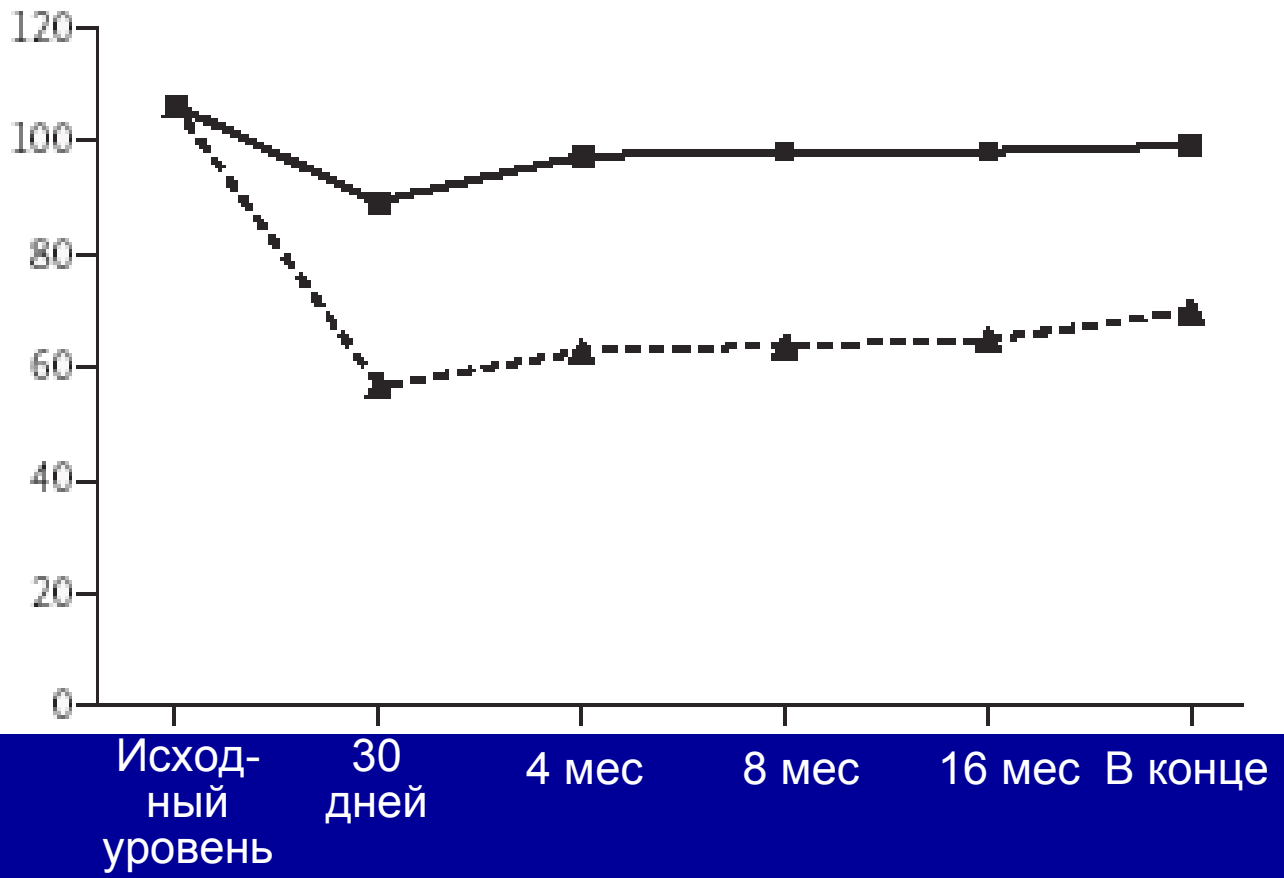
Наблюдение в среднем 2 года (>925 событий)

*Гипо-
липидеми-
ческая
терапия*

Первичная конечная точка: смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, реваскуляризация (>30 дней после рандомизации), инсульт.

Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности во время исследования (медианы)

ХС ЛНП
(мг/дл)



Медиана
95 мг/дл
2.46 ммоль/л

Правастатин 40 мг/сут

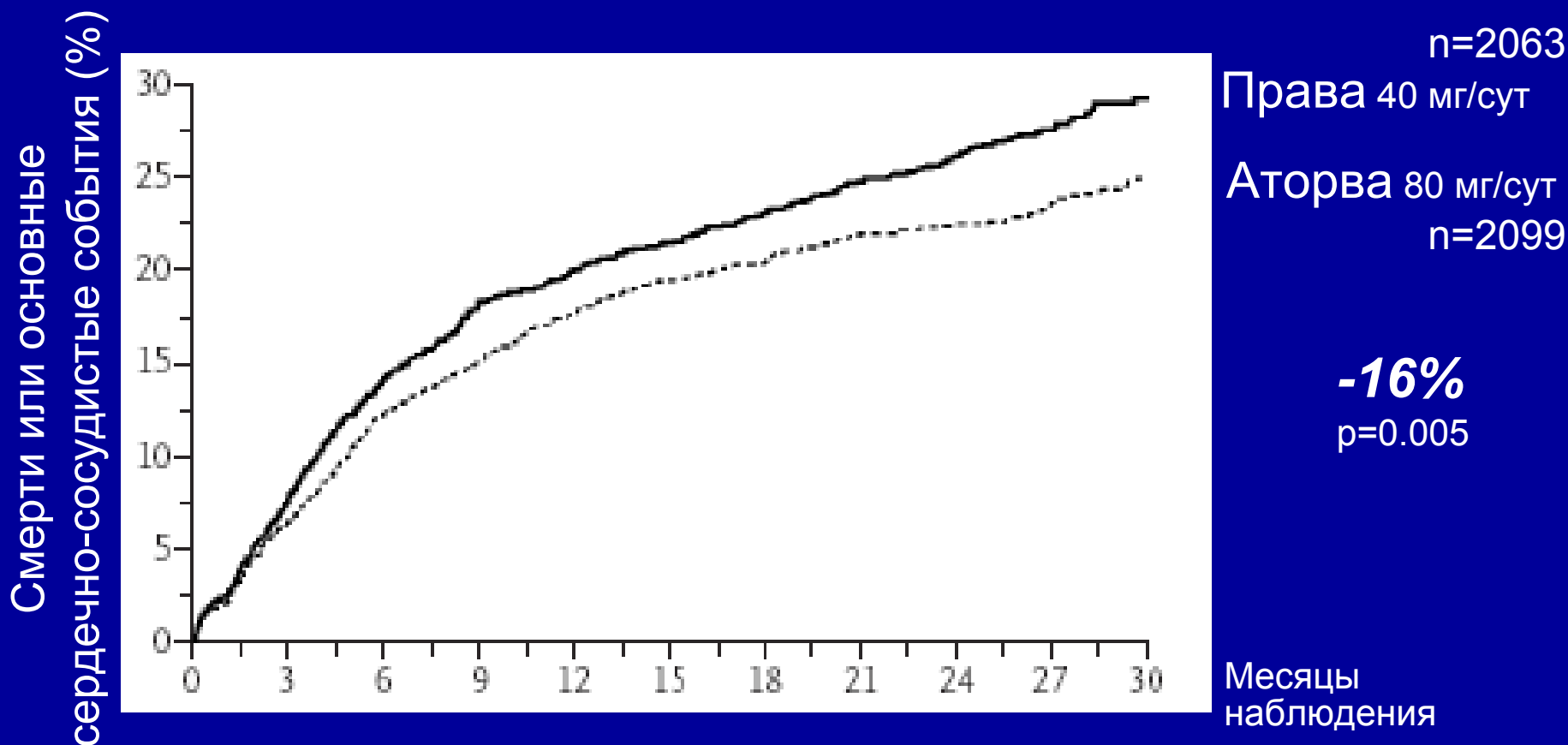
Аторвастатин 80 мг/сут

Медиана
62 мг/дл
1.60 ммоль/л

Cannon CP et al for the PROVE-IT - TIMI 22 Investigators. NEJM 2004; 350:

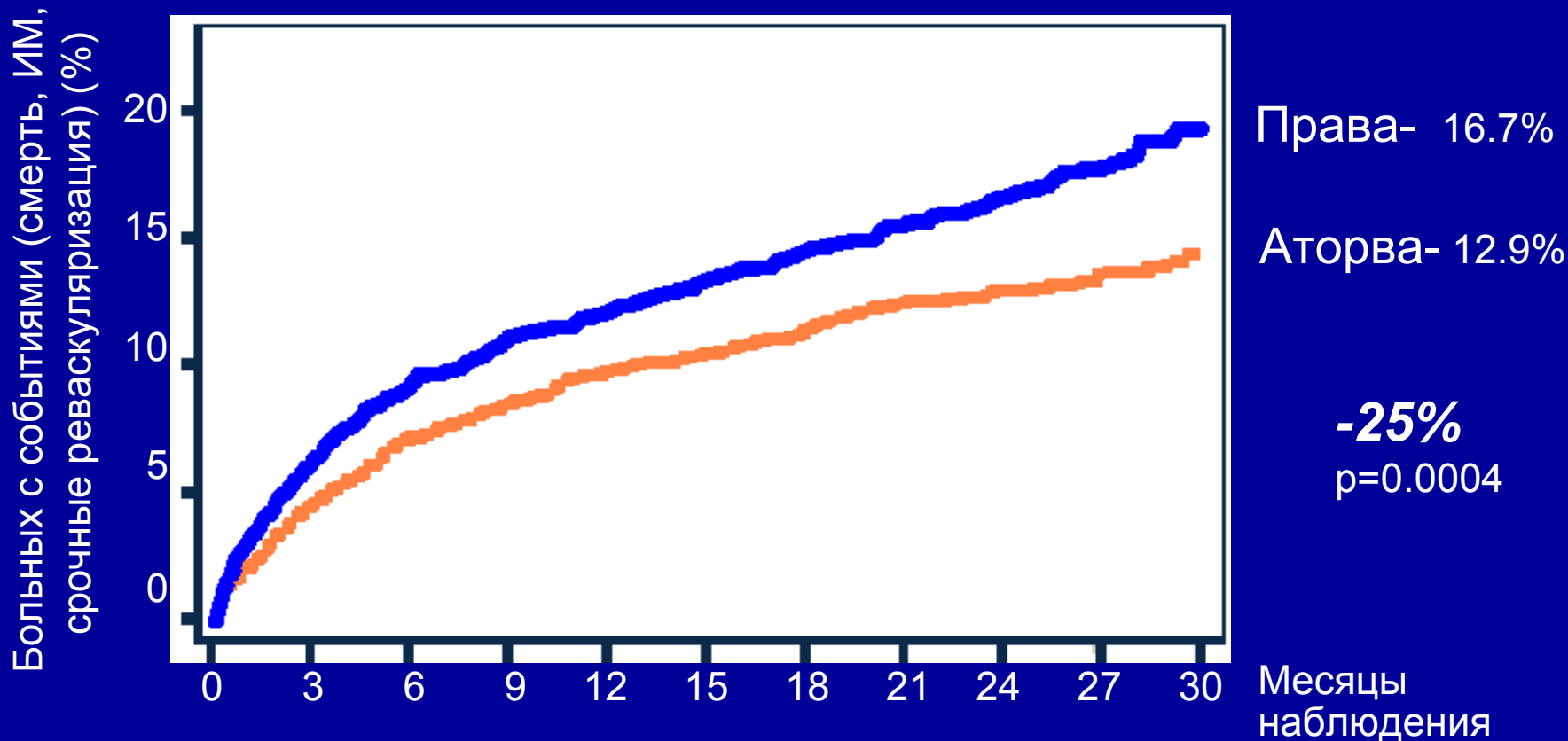
PROVE-IT: Частота первичной конечной точки – смерти или основные сердечно-сосудистые события (кривые Каплан-Мейер)

Наблюдение 18-36 мес (в среднем 24 мес)



Cannon CP et al for the PROVE-IT - TIMI 22 Investigators. NEJM 2004; 350:

PROVE-IT: смерти, инфаркты миокарда, срочные реваскуляризации.



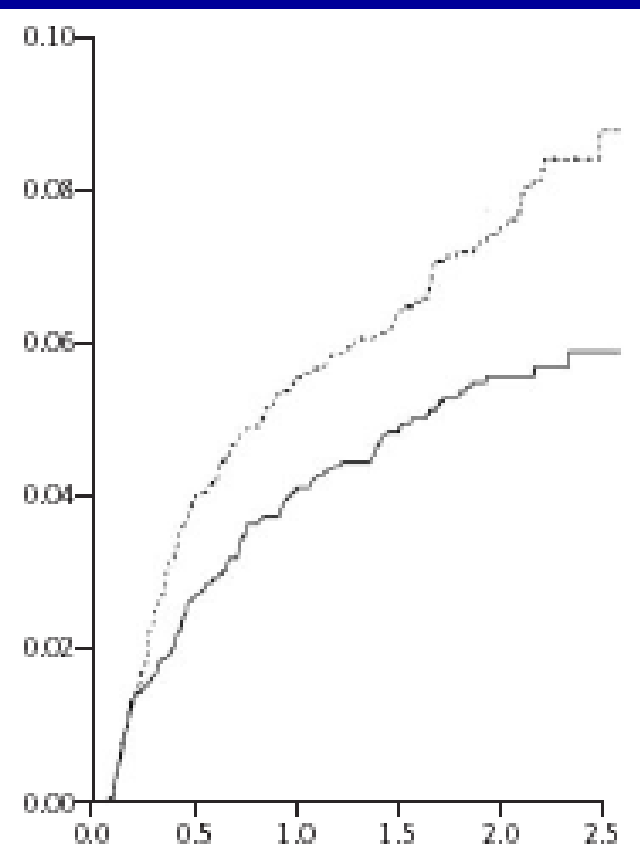
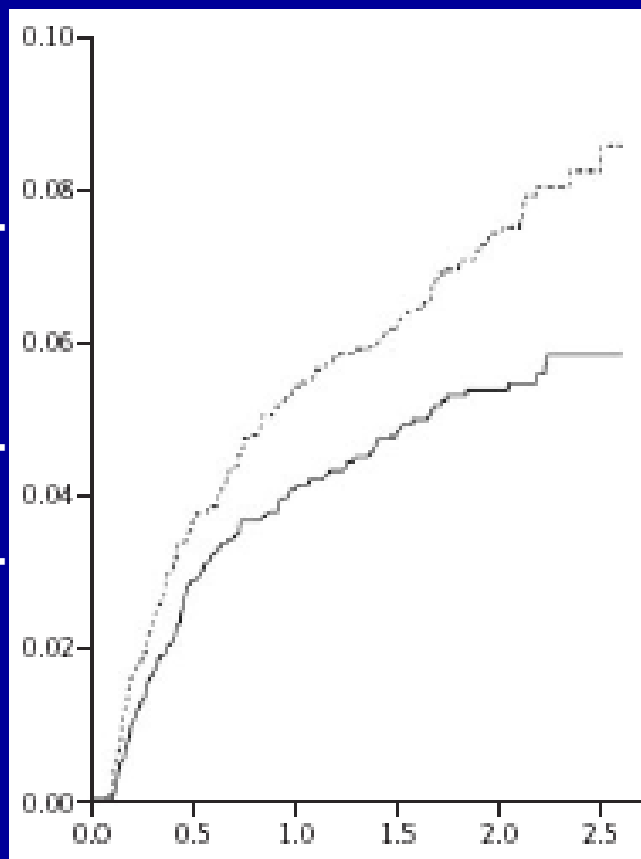
Cannon CP et al for the PROVE-IT - TIMI 22 Investigators. NEJM 2004; 350:

**Другие ориентиры
для определения целей лечения статинами**

C реактивный белок

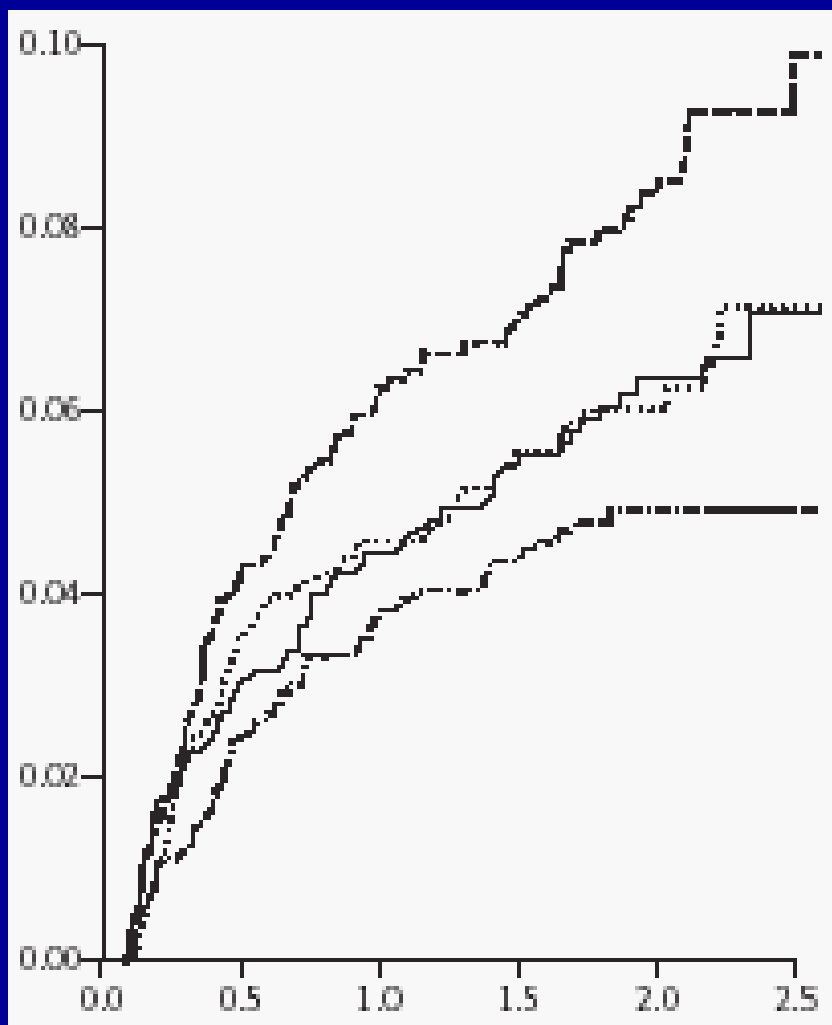
PROVE-IT: Уровни ХС ЛНП, СРБ и исходы (1)

Кумулятивная частота повторных ИМ или коронарной смерти



PROVE-IT: Уровни ХС ЛНП, СРБ и исходы (2)

Кумулятивная частота повторных ИМ
или коронарной смерти



ХС ЛНП ≥ 70 мг/дл
СРБ ≥ 2 мг/л

ХС ЛНП < 70 мг/дл, СРБ ≥ 2 мг/л
ХС ЛНП ≥ 70 мг/дл, СРБ < 2 мг/л

ХС ЛНП < 70 мг/дл
СРБ < 2 мг/л

Годы

PROVE-IT: Уровни С-реактивного белка у больных групп правастатина (40 мг/сут) и аторвастатина (80 мг/сут)

