



УДК 616.12-005.4:616.24-007.272-036.121-085

## ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ

**С.А. ПРИБЫЛОВ<sup>1</sup>**  
**Е.А. ШАБАНОВ<sup>1</sup>**  
**А.Г. ОВСЯННИКОВ<sup>1</sup>**  
**А.В. СОРОКИН<sup>1</sup>**  
**И.Ю. СЕМИДОЦКАЯ<sup>1</sup>**  
**Н.Н. ПРИБЫЛОВА<sup>1</sup>**  
**О.А. ОСИПОВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Курский государственный  
медицинский университет

<sup>2</sup>Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет

e-mail: pribylov\_serg@mail.ru

В статье представлены материалы по изучению эффектов статинов не только как гипохолестеринемических средств, но и проанализированы особенности центральной и легочной гемодинамики, легочной гипертензии, толщины эпикардального жира, эндотелиальной дисфункции при длительном лечении в течение 3-х месяцев статинами больных с коморбидной патологией (ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ)). Установлены плеiotропные эффекты аторвастатина (Липитон, Фармстандарт) в виде увеличения эндотелийзависимой вазодилатации, снижения уровня легочной гипертензии, толщины эпикардального жира с уменьшением функционального класса сердечной недостаточности.

Ключевые слова: статины, хроническая обструктивная болезнь лёгких, эндотелиальная дисфункция, эпикардальный жир, лёгочная гипертензия.

Статины или ингибиторы 3-гидрокси-метилглутарил кофермента А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), являются мощными ингибиторами биосинтеза холестерина. Они стали ведущим терапевтическим классом липидснижающих средств, имеющим прогностомодифицирующий эффект в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии. Однако, в отличие от классического объяснения биологического действия статинов, становится очевидно, что их положительные эффекты, обусловлены не только липидснижающими свойствами [1, 2, 3, 10]: 1) статины обладают противовоспалительными, вазодилатирующими и антитромботическими эффектами, наблюдаемыми у пациентов после короткого курса статинотерапии или даже после приёма монодозы препарата [4]; 2) благоприятные эффекты статинов выявлены в *in vitro* моделях изолированных клеток и тканей, не подвергавшихся воздействию высоких уровней холестерина; 3) в экспериментальных моделях с использованием животных с нормохолестеринемией и реперфузионно-ишемическим повреждением в *in vitro* моделях, статины проявляли выраженный прямой тканепротективный эффект.

Эффекты статинов, не связанные с прямым липидснижающим действием данного класса препаратов, были названы плеiotропными (термин “pleiotropy” от греч. *Pleio* – “множественный”, и *trepein* – “влияющий”). За прошедшие десятилетия термин “плеiotропные эффекты” был приписан некоторым из эффектов статинов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых событий [9], так статины могут играть ключевую роль в иммуномодуляции [5], нейропротекции [6], клеточном старении [7].

Известно, что плеiotропные эффекты статинов проявляются независимо от снижения уровня холестерина, и могут быть детерминированы степенью ингибирования ГМГ-КоА редуктазы вне печёночных клетках. Статины также различаются по гепатоселективности, а степень ингибирования внепечёночной ГМГ-КоА редуктазы не линейно коррелирует с ежедневной дозой статина. Вероятно, в больших дозах, лекарство высвобождается из печени и поступает для утилизации в другие ткани. Тем не менее, в клинических условиях сложно отличить липидснижающий потенциал (ингибирование печёночной ГМГ-КоА редуктазы) и плеiotропные эффекты (ингибирование внепечёночной ГМГ-КоА редуктазы) разных статинов, особенно, когда целью лечения является коррекция уровня холестерина ЛПНП.

В отечественной [11, 12, 13] и зарубежной литературе [14-20] хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) рассматривается как системное заболевание с кардиоваскулярными нарушениями [14; 17, 18, 19, 20, 21], с развитием потери массы тела и изменениями в минеральном составе костного скелета [15, 22], свертывающей системе крови и развитием атеротромбоза [16, 18, 19, 20]. В свете новых научных данных представляет особый интерес проанализировать плеiotропные эффекты статинов у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ.



Целью настоящего исследования являлась комплексная оценка клинической эффективности и влияния на эндотелиальную дисфункцию, легочную гипертензию и толщину ЭЖ у больных с сочетанием ИБС, постинфарктного кардиосклероза, АГ и ХОБЛ с гиперхолестеринемией до и после 3-х месячного приема отечественного аторвастатина (Липтонорм, Фармстандарт) в составе комплексной терапии.

**Материалы и методы.** Проведено сравнительное исследование показателей гемодинамики и эндотелиальной функции у 104 больных ИБС, АГ в сочетании с ХОБЛ в сравнении с группой контроля (20 человек). Всем исследуемым проводилась в динамике эхокардиография с расчетом СДЛА и СрДЛА. Вазодилатацию плечевой артерии определяли датчиком 10 МГц при манжеточной пробе с реактивной гиперемией (Celermajer D.S. et al, 1992), уровень эндотелина-1 (ЭД-1) в плазме крови с ЭДТА с помощью ИФА (набор Biomedica, Москва, 2011г.). доплерэхокардиографическое исследование выполнено на аппарате «Sonos-1000» по методике, описанной Н.М. Мухарьямовым и Ю.Н. Беленковым. Рассчитывали показатели гемодинамики по общепринятым формулам. При проведении ЭХО-КГ сердца у изучаемых пациентов определялась толщина эпикардального жира по передней стенке правого желудочка. Среднее значение ЭЖ у здоровых составило  $0,32 \pm 0,03$  см. Контроль качества проводимой терапии осуществляли на основании анализа в динамике цифр целевого АД (130/80 мм рт. ст.), регресса болевого синдрома при стенокардии, уменьшения одышки, кашля, хрипов в легких, снижения СДЛА, повышения толерантности к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы). Исследования проводились при поступлении больных в стационар, после 2 недель и 3 месяцев лечения. Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием парных и непарных критериев Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена с применением пакетов статистических программ Statgraphics Plus for Windows 3.0, Биостатистика для Windows 4.03 (по книге Stanton A. Glantz, 1999).

Базисная терапия ХОБЛ проводилась согласно федеральному руководству по использованию лекарственных средств (XII выпуск, 2011) Беродуалом Н, Симбикортом, Спиривой. В лечении ИБС, ПИКС и АГ использовали дезагреганты (кардиомагнил), нитраты, антагонисты кальция, иАПФ.

Диагноз ИБС, постинфарктный кардиосклероз устанавливали в соответствии с рекомендациями ВНОК, 2009 и МКБ-10 с учетом данных ЭКГ, УЗИ сердца.

Диагноз ХОБЛ верифицировали согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в соответствии с рекомендациями Международного конгресса «GOLD» (2011), а также руководствовались монографией, клиническими рекомендациями по пульмонологии, 2011 г., под ред. академика Чучалина А.Г.

Обследовано 67 больных ХОБЛ II-IV ст. от 35 до 70 лет (средний возраст  $49,5 \pm 6,9$  лет), давность заболевания больше 10 лет. Критериями включения в исследования явились: средняя и тяжелая степень ХОБЛ, ДН II-III ст., ИБС, постинфарктный кардиосклероз. Критериями исключения: патология печени, нефрогенная гипертензия.

Определяли основные показатели до назначения аторвастатина на фоне базисной терапии и через 3 месяца на фоне добавления аторвастатина 20 мг в сутки. Группой сравнения были 20 здоровых лиц рандомизированных по полу и возрасту.

**Результаты исследования.** В ходе наблюдений выделено 2 рандомизированные группы (по возрасту, полу, показателям гемодинамики) при ИБС, постинфарктном кардиосклерозе, в сочетании с АГ и ХОБЛ II-III стадии. В 1 группу вошли 37 больных, которые находились на базисной терапии, во 2 группу – 67 больных, которые дополнительно на фоне базисной терапии ИБС и ХОБЛ принимали аторвастатин (Липтонорм, Фармстандарт) 20 мг 1 раз в сутки 3 месяца. Результаты влияния аторвастатина (Липтонорм, Фармстандарт) на показатели кардиогемодинамики, легочной гипертензии, эндотелиальной функции и диастолической дисфункции прослеживались в динамике через 3 месяца после лечения. Влияние липтонорма на показатели функции эндотелия приведены в табл. 1.

На фоне лечения, липтонормом через 3 месяца отмечалось достоверное увеличение систолической скорости кровотока в плечевой артерии с  $18,67 \pm 3,14$  см/с до  $20,5 \pm 2,9$  см/с ( $p < 0,05$  по критерию Стьюдента), регистрировалось статистически значимое улучшение показателей диастолического кровотока (с  $4,31 \pm 0,15$  см/с до  $5,3 \pm 0,35$  см/с,  $p < 0,05$ ), а также улучшался показатель объемной скорости кровотока. У больных с сочетанием ИБС, постинфарктного кардиосклероза, АГ и ХОБЛ с умеренно повышенными значениями уровня ОХС и ХС ЛНП на фоне фармакотерапии аторвастатином 20 мг/сут. в течение 3 месяцев, отмечена положительная динамика: достоверное снижение уровня ОХС, ХС ЛНП, ИА, ТГ и недостоверное повышение ХС ЛВП. На фоне приема аторвастатина (Липтонорм, Фармстандарт), через 12 недель терапии целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности были достигнуты у 63% пациентов с сочетанием ИБС, постинфарктного кардиосклероза, АГ и ХОБЛ. ОХС и ЛПНП снижались у всех пациентов ( $p < 0,001$ ), достоверной же динамики ЛПВП не отмечалось.



Таблица 1

**Влияние липтонорма на показатели эндотелиальной функции у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ (n=67)**

Показатель	До лечения	После лечения
D, мм	4,8±0,14	5,1±0,12
V сист, см/с	18,67±3,14	20,5±2,9*
V диаст, см/с	4,31±0,15	5,3±0,35*
SDR	1,59±0,62	1,62±0,6
RI	1,85±0,24	1,9±0,14
PI	1,79±0,03	1,8±0,02
Вобъем, л/мин	4,38±0,65	5,56±0,63*
толщина стенки ПА, мм	0,79±0,03	0,8±0,02
<b>Сразу после снятия манжеты</b>		
D, мм	4,79±0,31	4,3±0,2
% дилатации ПА	-4,09±3,58	-2,8±2,5*
V сист, см/с	38,5±3,53	40,5±4,2*
V диаст, см/с	12,61±1,23	13,5±1,1**
SDR	1,36±0,67	1,4±0,51
RI	3,07±1,59	3,16±1,7
PI	1,51±0,75	1,55±0,2
Вобъем, л/мин	2,86±1,22	3,5±1,21
<b>Через 1 минуту после снятия манжеты</b>		
D, мм	4,93±0,20	5,32±0,3**
% нормализации диаметра ПА	99,88±1,29	102,4±1,5
V сист, см/с	23,53±2,52	24,4±2,4
V диаст, см/с	4,37±0,18	5,2±0,3*
SDR	4,43±0,31	4,41±0,29
RI	0,77±0,04	0,73±0,04
PI	10,87±2,21	11,1±2,1
Вобъем, л/мин	2,55±0,38	3,5±0,34*

\* – p &lt; 0,05 по критерию Стьюдента.

Таблица 2

**Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов с сочетанием ИБС, постинфарктного кардиосклероза, АГ и ХОБЛ исходно и через 3 месяца на фоне приема аторвастатина (Липтонорм, Фармстандарт)**

Показатели	Здоровые (n=20)	ИБС, постинфарктный кардиосклероз+АГ+ХОБЛ исходно и на фоне аторвастатина 20 мг/сут. (n=67)	
		исходно	через 3 месяца
КСР ЛЖ, мм	32,4±3,1	42,6±2,0***	36,2 ± 2,3*
КДР ЛЖ, мм	49,1±3,2	60,2±2,3***	52,1±1,2***
КСО ЛЖ, мл	56,4±8,5	75,3± 3,4*	63,2 ± 2,8***
КДО ЛЖ, мл	136,3±9,2	167,3±4,8**	148,6±3,2***
ФВ ЛЖ, %	64,6±6,0	50,3±3,1	57,8±1,8*
ЛП (мм)	33,9±2,2	40,5 ± 1,8*	38,7 ± 1,3
СДЛА, мм рт.ст.	18±1,2	34,9±1,7	28,3±2,8***

Примечание: \*P<0,05; \*\*P<0,02; \*\*\*P<0,01; \*\*\*\*P<0,001 – достоверность различий между группой здоровых лиц и пациентами.

Как видно из таблицы, через 3 месяца у наблюдаемых нами пациентов отмечена статистически достоверная положительная динамика следующих показателей: КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ. Наряду с данными о структурно функциональных нарушениях и ремоделировании камер сердца у наблюдаемых пациентов о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы можно судить по результатам показателей теста шестиминутной шаговой пробы. Эти данные свидетельствуют о снижении функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов вследствие наличия коморбидной патологии ИБС, постинфарктного кардиосклероза в сочетании с АГ и ХОБЛ и об достоверном увеличении пройденной дистанции с 408,2±24,6 до 497,4±20,9\* (p<0,01 степень достоверности различий между показа-



телями до и после лечения аторвастатином (Липтонорм, Фармстандарт) исходно и через 3 месяца). В результате проведенного исследования выявлено, что аторвастатин (Липтонорм, Фармстандарт) в составе комплексной терапии пациентов с сочетанием ИБС, постинфарктного кардиосклероза, АГ и ХОБЛ, достоверно снижает уровень ОХС и ЛПНП ( $p < 0,001$ ), улучшает качество жизни больных и увеличивает толерантность к физической нагрузке (что проявляется в увеличении пройденной дистанции по результатам теста 6-минутной ходьбы на 29,2 % и снижении ФК ХСН), осуществляя, таким образом, антиишемическое действие. В основной группе пациентов, особенно с избытком массы тела (16 пациентов) при проведении ЭХО-КГ по передней стенке правого желудочка были документированы жировые отложения толщиной от 0,4 до 0,74 см (в среднем,  $0,58 \pm 0,03$  см). Через 3 месяца применения аторвастатина констатировали уменьшение толщины ЭКЖ до  $0,41 \pm 0,01$  см. Установлено, что включение аторвастатина в дозе 20 мг/сут в комплексную терапию пациентов с сочетанием ИБС, постинфарктного кардиосклероза, АГ и ХОБЛ в течение 12 недель приводит к достоверному улучшению эндотелиальной функции, снижает уровень легочной гипертензии. Терапия Липтонормом является безопасной в отношении показателей функции внешнего дыхания, в составе комплексной этиопатогенетической терапии способствует снижению индекса одышки, индекса VODE в баллах, росту ФЖЕЛ. Однако, краткосрочное применение аторвастатина (Липтонорм, Фармстандарт) в течение 14 дней (стационарный этап исследования) не вызывает статистически значимого изменения показателя центральной гемодинамики и не влияет на диастолическую функцию ЛЖ. Показана наибольшая эффективность аторвастатина (Липтонорм, Фармстандарт) у больных с выраженным атеросклеротическим поражением сосудов и умеренно нарушенной диастолической функцией ЛЖ. Резюмируя результаты наших исследований, следует заключить, что аторвастатин (Липтонорм, Фармстандарт) в дозе 20 мг/сут. в состав комплексной терапии ИБС, постинфарктного кардиосклероза, АГ и ХОБЛ в течении 12 недель оказывает плеiotропные эффекты в виде достоверного улучшения эндотелиальной функции с увеличением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии, уменьшением толщины ЭКЖ и снижением уровня легочной гипертензии.

### Литература

1. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207–13;
2. Palinski W. New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:3–5;
3. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008;14:37–44;
4. Iida K, Goland S, Akima T, et al. Effect of a single 20-mg tablet of Atorvastatin on brachial artery blood flow in normolipidemic male smokers versus nonsmokers. *Am J Cardiol*. 2007;100:881–4.
5. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol* 2006;6:358–70;
6. Kivipelto M, Solomon A, Winblad B. Statin therapy in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:521–2;
7. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, Thompson JR, Ford I, Shepherd J, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet* 2007;369:107–14;
8. Bocan TM, Mazur MJ, Mueller SB, et al. Antiatherosclerotic activity of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cholesterol-fed rabbits: a biochemical and morphological evaluation. *Atherosclerosis*. 1994;111:127–42;
9. Аронов Д.М. Статины – основное лекарственное средство для реального снижения смертности от ИБС. *Русский медицинский журнал*, 2012, № 4, с. 1-7;
10. Атрощенко Е.С. Плеiotропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // *Мед. новости*. – 2004; 3: 34–8.
11. Арутюнов Г.П. Немидикаментозные методы коррекции системного воспаления при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Арутюнов Г.П., Костюкова О.И., Хадьшьян Г.Г. // *Сердце*. – т. 4, №5. С. 268-272.
12. Прибылов С.А. Диагностика, нейрогуморальные механизмы, лечение эндотелиальной дисфункции и лёгочной гипертензии при сердечной недостаточности различной этиологии в клинике внутренних болезней. Докт. дисс. Курск, 2006, 362 с.
13. Авдеев А.Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких как системное заболевание // *Пульмонология*, 2007; 2: с. 104-116.
14. Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, Stang MR, Jones JK, She D, Goehring E Jr. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21 (11): 803-13. Epub 2006 Nov 15.
15. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, Nixon LS, Evans WD, Griffiths TL, Shale DJ. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit care Med*. 2004 Dec 15; 170 (12): 12896-93. Epub 2004 Sep 16.
16. Biljak VR, Pancirov D, Cepelak I, Popovic-Grlc S, Stjepanovic G, Zanic Grubisic T. Platelet count, mean paltelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets*. 2011 Apr 20.



17. Chavannes N, Stallberg B, Lisspers K, Roman M, Moran A, Langhammer A, Crockett A, Cave A, Williams S, Jones R, Tsiligianni I, van der Molen T, Price D. UNLOCK: Uncovering and Noting Long-term Outcomes in COPD to enhance knowledge. *Prim Care Respir J*. 2010 Dec; 19 (4): 408.

18. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA*. 2003. Nov 5; 290 (17): 2301-12.

19. Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, Incalzi RA. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; (1): 89-96.

20. Esmon CT. Does inflammation contribute to thrombotic events? *Haemostasis*. 2000; 30 Suppl 2:34-40. Review.

21. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Bohm M. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as “common soil” of heart and lung disease. *Int J Cardiol*. 2010 Nov 19; 145 (2): 172-6. Epub 2010 Jun 8.

## PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATIN THERAPY IN CVD PATIENTS WITH COPD

**S.A. PRIBYLOV<sup>1</sup>**

**E.A. SHABANOV<sup>1</sup>**

**A.G. OVSYANNIKOV<sup>1</sup>**

**A.V. SOROKIN<sup>1</sup>**

**I.J. SEMIDOZCKAYA<sup>1</sup>**

**N.N. PRIBYLOVA<sup>1</sup>**

**O.A. OSIPOVA<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Kursk State Medical University*

<sup>2)</sup> *Belgorod National Research University*

*e-mail: pribylov\_serg@mail.ru*

The paper describes effects of statins on central and pulmonary circulation, pulmonary hypertension, epicardial thickness, endothelial dysfunction through the mechanisms independent of the lipid lowering properties in CVD patients with AH and COPD after 3 months of Atorvastatin treatment (Liptonorm®, Pharmstandart). Pleiotropic effects of atorvastatin determined as an increase in endothelial depended vasodilatation, decrease of pulmonary hypertension levels and epicardial thickness along with diminished heart failure NYHA class.

Keywords: statins, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, epicardial thickness, pulmonary hypertension.