

С.Л. Гришаев¹, А.Е. Филиппов¹, Э.В. Гладышева¹,
В.Н. Солнцев², К.С. Шуленин¹, Г.Г. Кутелев¹,
О.С. Малышева¹, В.А. Улятовский¹, А.И. Захарова¹

Опыт применения статинов у больных с хроническим миокардитом и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается влияние ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А-редуктазы на иммунную систему после 24-недельной терапии статинами больных хроническим миокардитом. Изучена сывороточная концентрация антител к миокарду и иммуноглобулинов G и А к кардиомиозину при терапии аторвастатином в дозе 5–20 мг/сут у 52 больных хроническим миокардитом. Для выявления антител к миокарду и специфических иммуноглобулинов классов А и G к кардиомиозину использовался иммуноферментный анализ в модификации ELISA. Каждому пациенту, включенному в исследование, дважды проводилось инструментальное обследование включающее эхокардиографию с измерением размеров камер сердца в систолу и диастолу, исследование систолической и диастолической функций и суточное мониторирование электрокардиограммы с целью регистрации нарушений сердечного ритма. Для оценки клинических проявлений сердечной недостаточности использовали шкалу оценки клинического состояния и оценку пробы при 6-минутной ходьбе. Все показатели регистрировались дважды – до и после лечения. Результаты сравнивались с группой контроля из 25 здоровых человек. Установлено, что статины улучшают клиническое течение симптомов и признаков сердечной недостаточности у больных с миокардитом в стадии хронического воспаления: снижают функциональный класс сердечной недостаточности, улучшают систолическую функцию сердца и его аритмогенный потенциал. Вместе с тем, накопленные на сегодня данные в области применения статинов при хронической сердечной недостаточности имеют противоречивый характер, а гипотеза о зависимости плейотропных эффектов статинов от наличия у них липофильных свойств не подтверждена.

Ключевые слова: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А редуктазы, хронический миокардит, сердечная недостаточность, кардиомиозин, антитела к миокарду, сохраненная фракция выброса, бессимптомная сердечная недостаточность, проба 6-минутной ходьбы.

Введение. До 2007 г. вопрос об эффективности применения статинов в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) оставался открытым. Результаты ретроспективных анализов, когортных исследований и протоколов по принципу «случай – контроль» показывали, что статины могут как снизить риск развития ХСН, так и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией [2]. Многочисленность и однонаправленность имеющихся данных позволяли предполагать способность дополнительного улучшения прогноза больных ХСН ишемической этиологии при назначении статинов. Учитывая, что снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных ХСН, большое значение придавалось плейотропным эффектам этого класса лекарств [8]. J. Kjekshus et al. [5] не выявили убедительных доказательств эффективности лечения статинами пациентов, страдающих ХСН В исследовании GISSI-HF даже было выявлено слабое доказательство их вреда [4]. Несмотря на доказанность в других областях кардиоваскулярной медицины, пока нет оснований для начала применения статинов у большинства пациентов с ХСН.

Ретроспективные анализы и мета-анализы небольших исследований позволяют предположить, что препаратом выбора у больных ХСН может оказаться

аторвастатин в дозе 10 мг/сут, хотя и это требует подтверждения (класс II b, уровень доказанности B) [7].

Цель исследования. Изучить взаимосвязь 24-недельного приема аторвастатина в дополнение к основной терапии на концентрацию антител к миокарду, иммуноглобулинов классов А и G к кардиомиозину и клинические проявления ХСН у больных хроническим миокардитом.

Материалы и методы. В исследование было включено 52 больных миокардитом, из них 29 женщин и 23 мужчины, в возрасте от 26 лет до 61 года. ХСН I функционального класса (ФК) по классификации New York Heart Association (NYHA) выявлена у 81% пациентов, II ФК – у 19% пациентов. Пациенты III–IV ФК в исследование не включались. Диагноз миокардита устанавливался в два этапа. На первом этапе – в соответствии с диагностическими критериями миокардитов NYHA, которые включают в себя «большие» и «малые» диагностические критерии неревматических миокардитов. При использовании данных критериев следовали диагностическому правилу: сочетание предшествующей инфекции с двумя любыми большими критериями или одним большим и двумя малыми критериями является достаточным для постановки только предварительного диагноза миокардит.

Вторым этапом было установление диагноза с высокой степенью вероятности. Наличие текущего миокардита обязательно подтверждалось после проведения дополнительного обследования при обнаружении накопления в миокарде аутолейкоцитов, предварительно меченных ⁹⁹Tc-гексаметилпропилен-аминоксидом (ГМПАО), что является характерным признаком воспалительной инфильтрации, а также при изменении магнитно-резонансного сигнала в миокарде после его контрастирования препаратом «Магневист» [1]. Выполнение эндомикардиальной биопсии и детекции вирусных агентов в ткани миокарда не было технически возможным. После включения больных в исследование терапия миокардита стандартизировалась.

По завершении исследования 44 (84,6%) больных группы миокардита получили блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, 6 (11,5%) – антагонисты рецепторов ангиотензина II, 34 (65,4%) – диуретики, 46 (88,5%) – селективные β1-адреноблокаторы и 7 (13,5%) – десенсибилизирующие средства.

Поскольку часть больных (17 человек), имела высокий уровень холестерина сыворотки крови, в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий [3] этой категории пациентов назначался аторвастатин в суточной дозировке 5–20 мг. Повторное обследование пациентов данной группы проводилось через 6 месяцев после первичного.

Для выявления антител к миокарду и специфических иммуноглобулинов классов А и G к кардиомиозину использовался иммуноферментный анализ в модификации ELISA (выполнялся на базе научно-производственной лаборатории «Хеликс» (Санкт-Петербург). Каждому пациенту, включенному в исследование, дважды проводилось инструментальное обследование с целью углубленного изучения морфофункциональных показателей сердца.

1. Эхокардиография с измерением размеров камер сердца в систолу и диастолу, исследование систолической и диастолической функций.

2. ЭКГ покоя и суточное мониторирование ЭКГ с целью регистрации нарушений сердечного ритма.

Для оценки клинических проявлений СН использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева [2] и оценку дистанции 6-минутной ходьбы. Все показатели регистрировались дважды – до и после лечения. Результаты сравнивались с группой контроля (25 здоровых в отношении сердечно-сосудистой системы человек).

Статистический анализ проводился с использованием параметрического парного t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона с критерием знаков. Для оценки корреляций всех показателей вычислялся коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Из 17 пациентов, принимавших статины, у 7 (41,2%) к 12-й неделе были достигнуты целевые уровни холестерина (ХС) ЛПНП (<3 ммоль/л). Всем пациентам, не достигшим целевого уровня ХС ЛПНП через 12 недель терапии статинами,

доза аторвастатина была увеличена до 10 мг/сутки. К 24 неделе лечения 12 (70,6%) больных, продолжающих принимать аторвастатин, достигли целевого уровня ХС ЛПНП (табл. 1). Остальным больным доза аторвастатина была увеличена до 20 мг в сутки. В контрольной группе больных хроническим миокардитом (без приема статинов) явления дислипидемии оставались невыраженными.

По данным открытого рандомизированного исследования TREAT-TO-TARGET [6] к 28 неделе терапии аторвастатином в дозе 20 мг в сутки 84% пациентов достигают целевого уровня ХС ЛПНП. По нашим данным к 24 неделе лечения 70,6% больных, получавших аторвастатин, имели целевой уровень ХС ЛПНП, что статистически не значимо (p=0,07). По всей видимости, полученные нами результаты можно объяснить более низкой стартовой дозой аторвастатина (5 мг в сутки).

Таблица 1

Показатели липидного спектра сыворотки крови у больных миокардитом до и после приема статинов, ммоль/л

Показатель	Исходно, n=17	12 недель, n=7	24 недели, n=12
ОХС	6,67±0,59	5,24±0,4	4,85±0,36
ЛПНП	3,6±0,37	2,50±0,26	2,31±0,21
ЛПОНП	1,58±0,15	1,46±0,13	1,42±0,13
ЛПВП	1,3±0,16	1,4±0,13	1,42±0,12
Триглицериды	1,9±0,31	1,6±0,25	1,43±0,19

Примечание: ОХС – общий холестерин; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Установлено, что на фоне приема аторвастатина в дозе от 10 до 20 мг/сут в дополнение к стандартизированной терапии, имеются значимые (p≤0,001) изменения, связанные с уменьшением антител к миокарду, иммуноглобулина G к кардиомиозину и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). При этом наиболее выраженные клинические изменения – это значимое уменьшение в баллах индекса ШОКС (p=0,002), увеличение пройденной дистанции при 6-минутной ходьбе (p=0,01) и увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (p<0,001), таблица 2. Кроме того, имеется очевидная взаимосвязь с аритмогенным потенциалом сердца. После лечения аторвастатином значимо уменьшилось количество желудочковых экстрасистол (в том числе полиморфных) по данным холтеровского 24-часового мониторирования (p=0,02 по критерию знаков) и эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий (p=0,02).

В таблице 3 приведены коэффициенты корреляции Спирмена для наиболее значимых показателей между 1-м и 2-м обследованиями и между 1-м обследованием и изменениями в процессе лечения.

До начала лечения статинами, у всех пациентов были отмечены повышенные уровни АТМ, особенно IgG к кардиомиозину (рис.). Уровень IgA практически не зависел от того, получали или не получали пациенты статины. Снижение ЦИК при терапии статинами отмечено только через 12 недель. При этом во всех

Клинические, лабораторные и инструментальные показатели у больных хроническим миокардитом до и после приема статинов

Показатель	До лечения	После лечения	Разность	p
Антитела к миокарду, ед. опт. пл.	508; (8; 31658)	67; (7; 595)	0,13; (0,02; 1,11)	=0,001
IgG к кардиомиозину, ед. опт. пл.	0,22; (0,11; 0,43)	0,17; (0,1; 0,3)	0,78; (0,63; 0,95)	<0,001
ЦИК, ед. опт. пл.	0,1; (0,008; 0,012)	0,006; (0,004; 0,007)	-0,17; (0,01; 0,22)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	58,1±9,2	62,2±8,4	1,9±2,7	<0,001
Количество желудочковых экстрасистол, в сутки	4,97; (0,15; 169)	0,82; (0,10; 7,02)	-6,04; (0,48; 75,9)	=0,01
Количество полиморфных желудочковых экстрасистол, в сутки	0,05; (0,003; 1,29)	0,04; (0,001; 1,12)	-0,76; (0,29; 2,00)	=0,02
Количество эпизодов фибрилляции предсердий, в сутки	2,03; (2,0; 1,19)	1,05; (0,24; 1,83)	-1,71; (0,60; 4,84)	=0,01
Индекс ШОКС, балл	2,2±1,6	1,2±0,8	-1,0±1,1	=0,002
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	425±67	496±45	20±32	=0,01

Примечание: ед. опт. пл. – единица оптической плотности. Приведены данные только для тех показателей, для которых эти изменения оказались статистически значимыми хотя бы по одному из критериев.

изучаемых группах уровень ЦИК по сравнению с условно здоровыми лицами был повышен.

Установлено, что прием статинов дополнительно к основной терапии улучшает клиническое течение симптомов и признаков СН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с миокардитом в стадии хронического воспаления, прием статинов снижает индекс ШОКС, улучшает ФВ ЛЖ и повышает прирост дистанции 6-минутной ходьбы.

До настоящего времени в области использования статинов при ХСН имеется большое количество противоречивых данных. В специально спланированных исследованиях (CORONA и GISSI-HF) посвященных влиянию розувастатина на прогноз больных с ХСН, были получены отрицательные данные [4, 5]. В то же время мета-анализ 17 рандомизированных клинических исследований показал, что аторвастатин, в отличие от розувастатина, оказывает благоприятное влияние на ФВ ЛЖ и уровни мозговых натрийуретических пептидов

Таблица 3

Корреляционные связи 1-го обследования со 2-м и с эффектом от лечения для клинических, лабораторных и инструментальных показателей у больных хроническим миокардитом

Показатель	Со 2-м обследованием	С эффектом от лечения
Антитела к миокарду	0,97	-0,96
IgG к кардиомиозину	0,88	-0,72
ЦИК	0,92	-0,82
Систолический размер ЛЖ	0,87	-0,70
ФВ ЛЖ%	0,95	0,74
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	0,94	-0,76
Количество полиморфных желудочковых экстрасистол в сутки	0,94	-0,60
Количество эпизодов фибрилляции предсердий в сутки	0,96	-0,84
Индекс ШОКС	0,75	-0,88
Проба 6-минутной ходьбы	0,82	0,76

[7]. Эти данные заставляют задуматься о возможном влиянии молекулярных отличий статинов на их фармакологические и плейотропные эффекты. В частности, аторвастатин, обладающий липофильными свойствами, способен проникать в кардиомиоциты в отличие от гидрофильного розувастатина. Возможно этим объясняются кардиальные эффекты аторвастатина. Однако в недавнем исследовании PEARL с липофильным питавастатином у пациентов с СН, принимавших этот препарат, не было отличий по частоте первичной конечной точки (госпитализация в связи с ухудшением СН и кардиальная смерть) по сравнению с группой плацебо [7, 8]. В этом же исследовании у пациентов с ФВ≥30% отмечена несколько меньшая частота развития первичной конечной точки на фоне лечения питавастатином по сравнению с плацебо, тогда как у пациентов с ФВ<30%, принимавших этот препарат, напротив, наблюдалась тенденция к более частому ее достижению.

Таким образом, накопленные на сегодня данные в области применения статинов при ХСН имеют противоречивый характер, а гипотеза о зависимости плейотропных эффектов статинов от наличия у них липофильных свойств не подтверждена. В то же время пациенты с СН, в том числе участвовавшие в исследованиях с применением статинов, представляют собой чрезвычайно разнообразную группу больных, и нельзя отрицать наличия данных, свидетельствующих о положительных эффектах аторвастатина у определенных категорий больных с СН.

Выводы

1. Применение аторвастатина в суточной дозе 5–20 мг в течение 24 недель дополнительно к стандартной терапии ХСН улучшает клиническое течение заболевания у больных с СН и сохраненной ФВ ЛЖ. При миокардите в стадии хронического воспаления – снижает индекс ШОКС, увеличивает ФВ ЛЖ и повышает прирост дистанции при 6-минутной ходьбе, относительно контролирует иммунновоспалительный процесс.

2. Учитывая полученный нами положительный эффект снижения уровня антител к миокарду и IgG к кар-

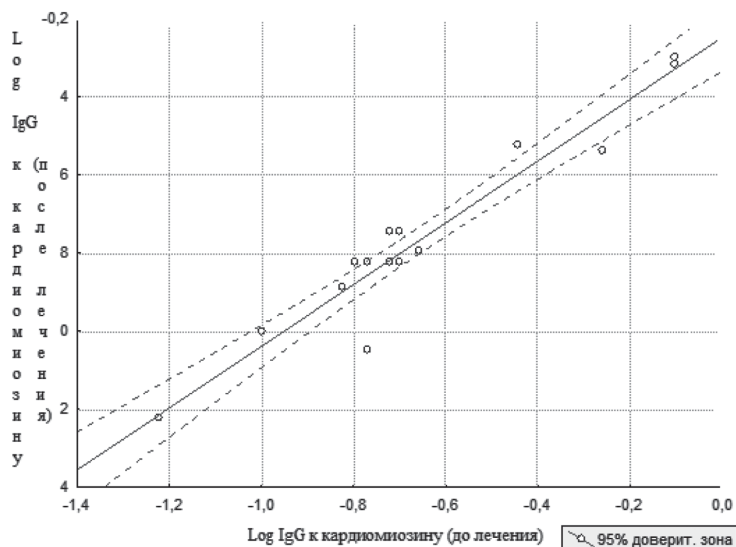


Рис. Корреляционная взаимосвязь между исходным и после лечения IgG к кардиолипину у больных хроническим миокардитом

диолипину, уменьшение клинических проявлений ХСН в дополнение к основной стандартизированной терапии в рамках существующих национальных рекомендаций у больных хроническим миокардитом, имеющих уровень общего холестерина более 5 ммоль/л и ХС ЛПНП более 3 ммоль/л, показания к назначению аторвастатина в суточной дозе 5–20 мг требуют обсуждения.

Литература

1. Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей: практическое руководство / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. – Томск: STT, 2004. – 394 с.
2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН от 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 г. и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 г. // Сердечная недостаточность. – 2013. – № 14 (7). – С. 379–472.

3. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 14. – Прилож. № 1. – С. 1–63.
4. Gissi-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. – 2008. – № 372. – P. 1231–1239.
5. Kjekshus, J. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics / J. Kjekshus [et al.] // Eur. j. heart fail. – 2005. – № 7 (6). – P. 1059–1069.
6. Smith, D.G. Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL-C target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin (Treat-to-Target Study) / D.G. Smith [et al.] // Clin. drug invest. – 1999. – № 17. – P. 185–193.
7. Takagi, H. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies / H. Takagi [et al.] // Eur. j. vasc. endovasc. surg. – 2012. – № 44. – P. 287–292.
8. Van der Harst, P. Challenges for the Basis of Practice. Statins in the Treatment of Heart Failure / P. Van der Harst [et al.] // Circ. heart fail. – 2010. – № 3. – P. 462–464.

S.L. Grishaev, A.E. Filippov, E.V. Gladysheva, V.N. Solncev, K.S. Shulenin, G.G. Kutelev, O.S. Malysheva, V.A. Uliatovskii, A.I. Zakharova

Experience of use of statins in patients with chronic myocarditis and heart failure with preserved ejection fraction

Abstract. It was considered that in the overall picture of the effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors on the immune system after 24 weeks of treatment with statins in 52 patients with chronic myocarditis. For this purpose serum concentration of antibodies has been studied to the myocardium and immunoglobulin G and A to cardiac myosin during therapy with atorvastatin 5–20 mg/day in patients with chronic myocarditis. For the detection of antibodies to the myocardium and specific classes of immunoglobulins A and G to cardiolipin used enzyme-linked immunosorbent assay in the modification of ELISA. Each patient included in the study, were conducted twice instrumental examination including echocardiography with measurement of the size of the chambers of the heart in systole and diastole, the assessment of systolic and diastolic function and echocardiography monitoring for the purpose of registration of arrhythmias events. To evaluate the clinical manifestations of heart failure we used a scale for assessing the clinical condition and estimate the 6-minute walk distance. The data is registered twice – before and after treatment. The results were compared with a control group of 25 healthy people. It was found that statins improved the clinical course of symptoms and signs of heart failure in patients with myocarditis in the stage of chronic inflammation: reduced functional class of heart failure, improved systolic function of the heart and arrhythmogenic potential.

Key words: inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme, A-reductase inhibitors, chronic myocarditis, heart failure, cardiolipin, antibodies to the myocardium, saved ejection fraction, asymptomatic heart failure, sample 6-minute walk.

Контактный телефон: +7-812-316-56-11; e-mail: grishaev_med@mail.ru