

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Научный руководитель: к.м.н., доц. Клименко Н.И.
Выполнила: студентка VI курса I мед. ф-та 6 группы
Бессонова А.В.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

- это хроническое многофакторное заболевание, в основе которого лежит воспалительный процесс в участках сосудов эластического и мышечно-эластического типа с повышенным гемодинамическим напряжением, обусловленный нарушением метаболизма липидов и дисфункцией эндотелия, с вовлечением в процесс клеток и цитокинов с последующим разрастанием соединительной ткани и образованием фиброзных бляшек в артериальной стенке.

- Атеросклероз является одной из основных причин инвалидизации и смерти пациентов.
- На такие последствия атеросклероза, как инсульт головного мозга и инфаркт миокарда, приходится, соответственно, 27% и 51% от всех смертей.
- Каждые трое из четырех умерших скончались от атеросклеротического поражения сосудов головного мозга и сердца, и только один – от травм, онкологических заболеваний, СПИДа или других заболеваний
- Эти эпидемиологические данные - свидетельство явного неблагополучия с профилактикой и лечением данного заболевания в нашей стране и в мире в целом.
- Ситуация тем более обидная, что в настоящее время известны причины и механизмы развития данной патологии, кроме того на вооружении у медиков имеется широкий спектр гиполипидемических препаратов, среди которых наиболее эффективными являются статины.

4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)

- В исследовании участвовали 4444 больных со стабильной стенокардией и/или ИМ в анамнезе, с повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) плазмы. В качестве основного лекарственного препарата применялся симвастатин в дозах 20 и 40 мг/день течение 5,4 лет.
- Это привело к снижению общей смертности на 30%, сердечно-сосудистой смертности на 42%, частоты острых коронарных синдромов на 34%, потребности в реваскуляризации миокарда – на 37%.



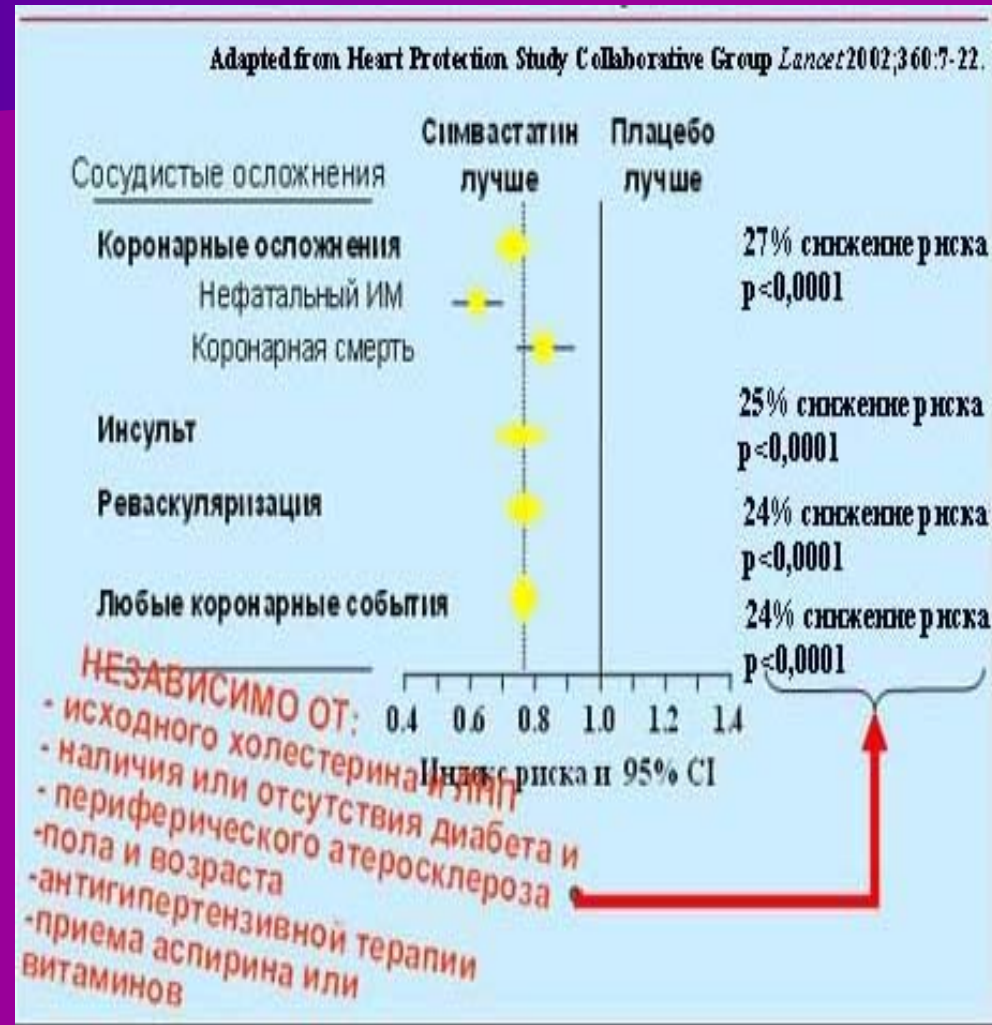
4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)

результаты

- Абсолютное снижение смертности от всех причин оказалась наибольшим в группах больных с **самым высоким исходным риском** в изучаемой популяции.
- Авторы исследования 4S показали, что под влиянием лечения симвастатином риск смерти снижается и у тех пациентов, проблемы которых не были связаны в первую очередь с повышением уровня холестерина в крови.
- Таким образом, лечение статинами тем эффективнее, чем выше у пациента риск смерти, инфаркта, инсульта.
- Однако и пациентам со сравнительно низким риском статины пригодятся, так как и у них вероятность получить инфаркт или инсульт снижается, хоть и в меньшей степени, чем у их менее удачливых собратьев по несчастью.

Heart Protection Study

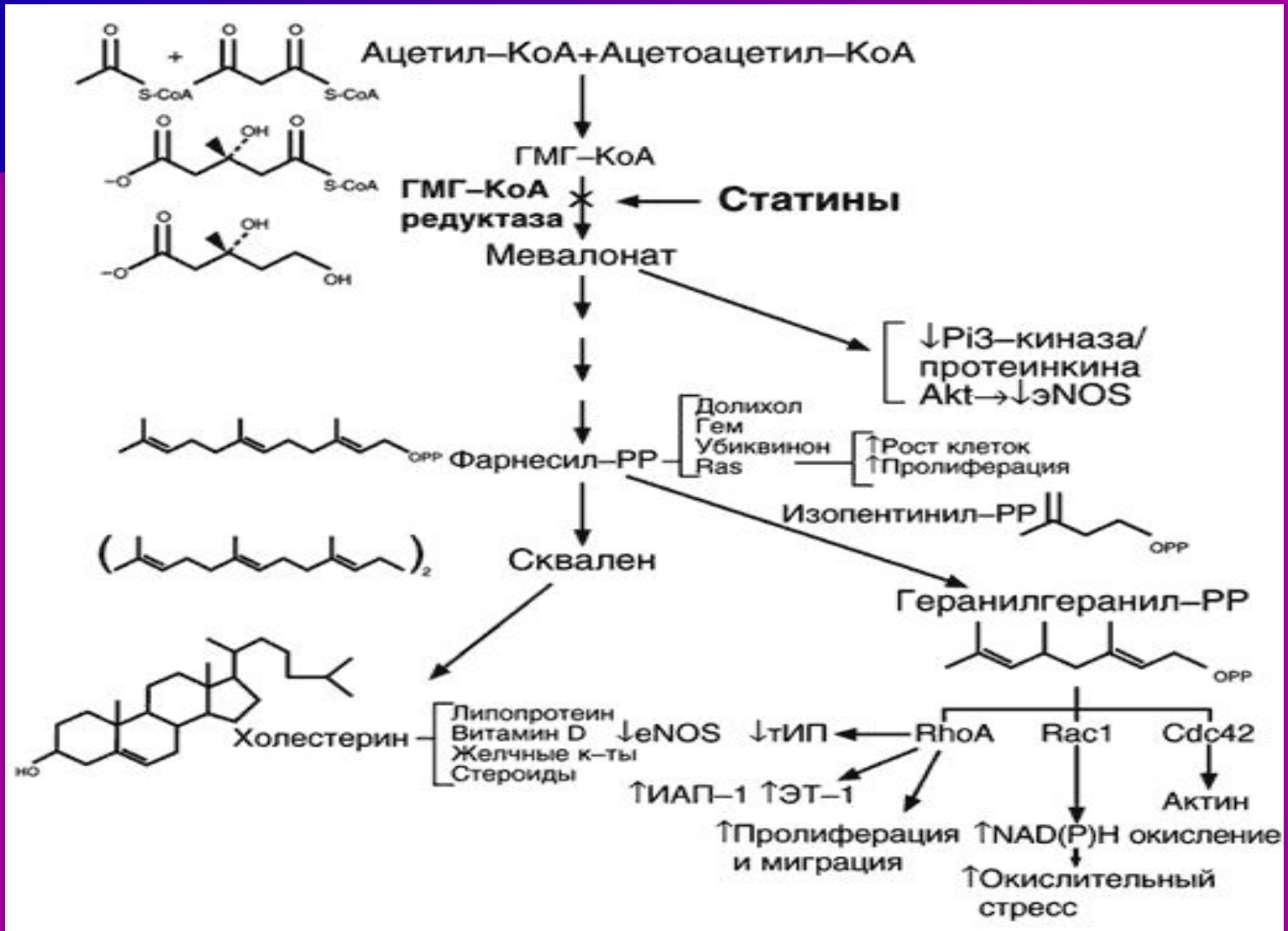
- Целью исследования было оценить способность статинов при длительном их приеме предотвращать развитие и осложнения сердечно-сосудистых заболеваний в группах умеренного и низкого риска.



Каскад терапевтических эффектов СТАТИНОВ:

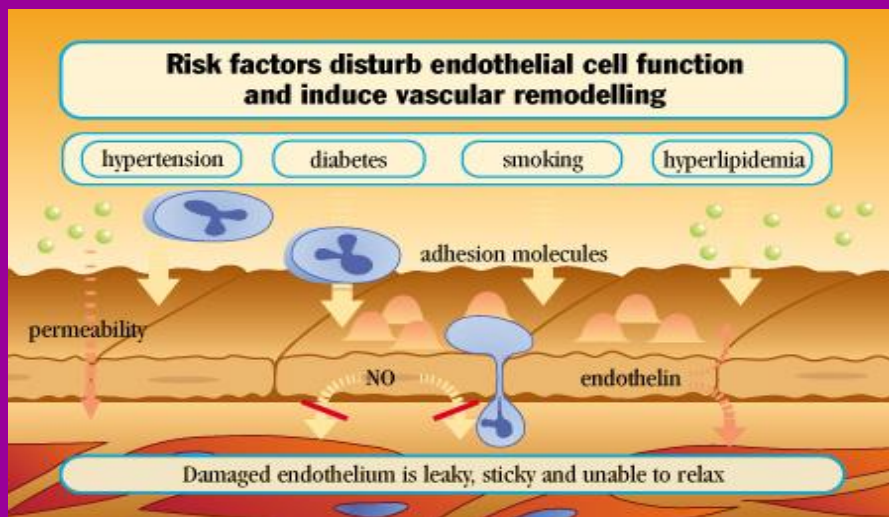
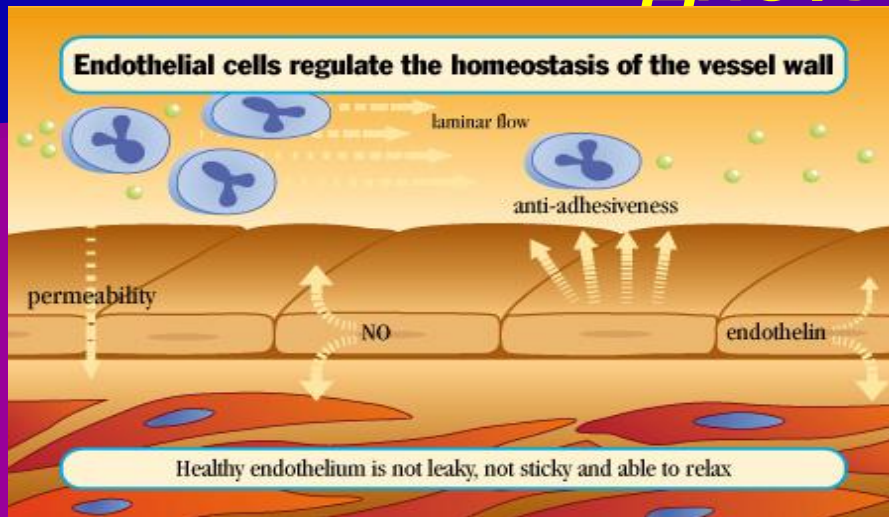
- Плейотропные эффекты
- Благоприятные морфофункциональные изменения в артериях
- Достижение главных целей вторичной профилактике
- Влияние на неатерогенные кардиальные синдромы
- Влияние на некардиальную патологию
- Терапевтическое воздействие статинов

Механизм действия статинов



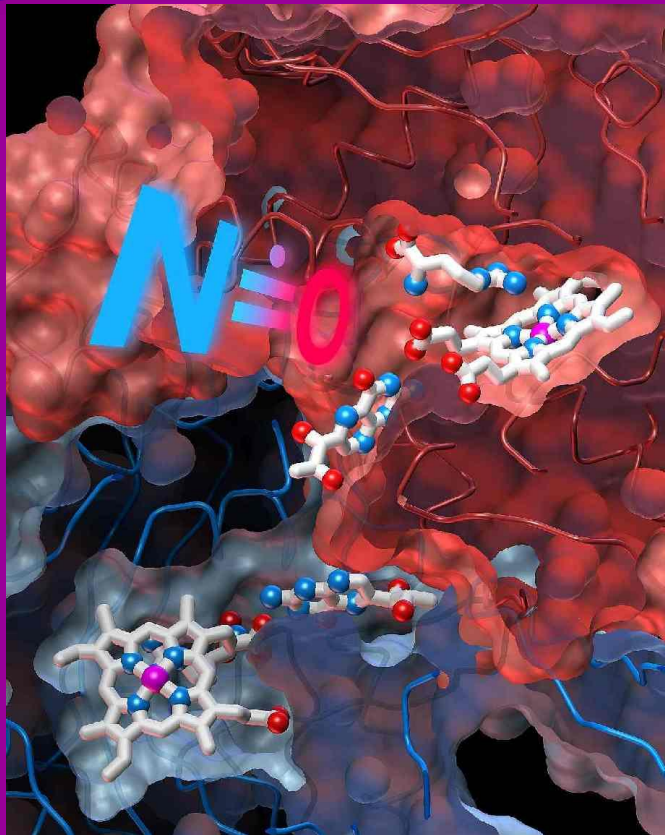


• ВЛИЯНИЕ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ



ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ:

- нарушается локальная продукция NO,
- увеличивается количество супероксида, который инактивирует NO, стимулирует окисление ЛПНП способствует повреждению мембран эндотелиоцитов, приводя к повышению проницаемости сосудистой интимы для окисленных ЛПНП, моноцитов, СРБ
- происходит стимуляция секреции эндотелиоцитами молекул адгезии, а также E-селектина



- Активация синтеза NO и внутриклеточного цАМФ;
- Улучшение барьерной функции эндотелиоцитов в отношении окисленных ЛПНП
- Предотвращение тромбин-индуцируемой перестройки цитоскелета и активации адгезивных свойств эндотелиоцитов
- Существенно снижает проницаемость сосудистой стенки

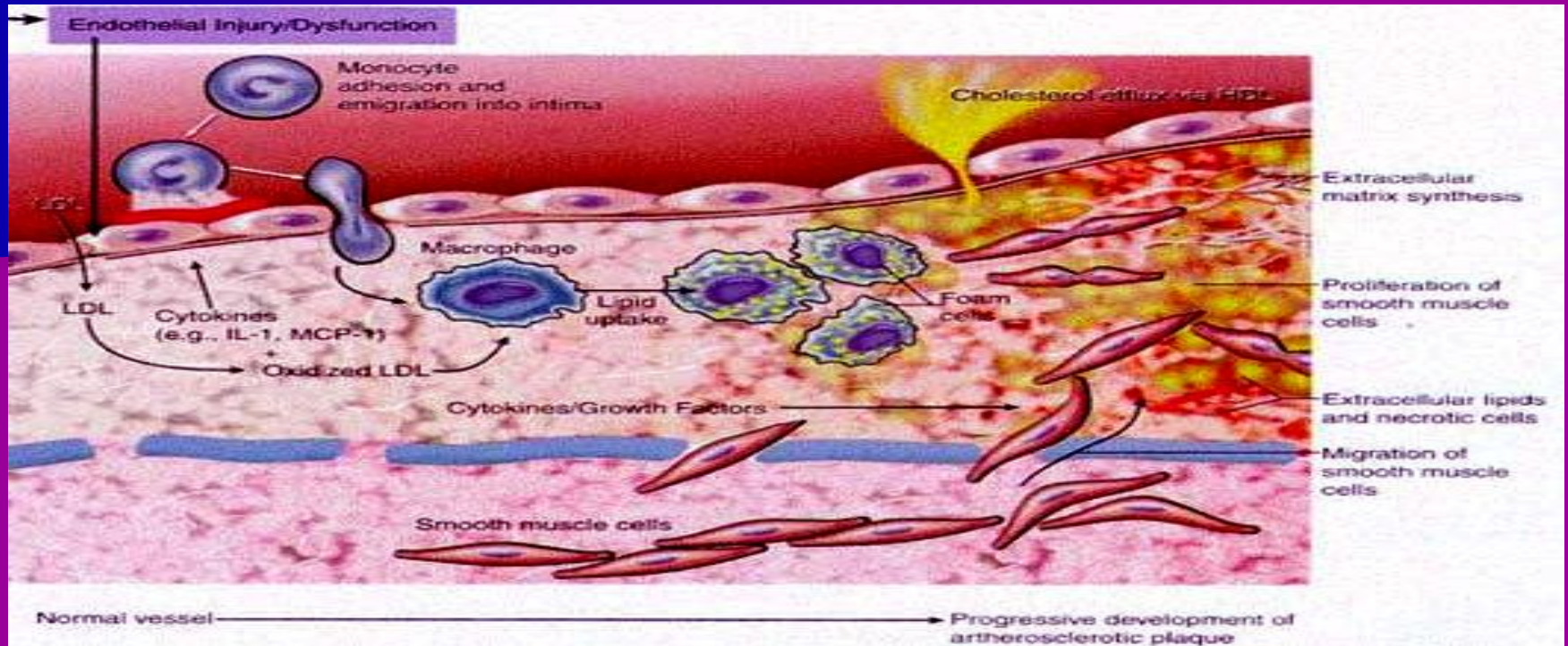
• **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

■ **СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ СРБ**

- Наиболее крупным исследованием действия статинов на уровень СРБ было **MIRACL**, в котором применение **аторвастатина** в дозе **80 мг/сутки**, начатое в течении 24-96 ч от возникновения симптомов ОКС, в течении 16 недель привело к существенному снижению кардиальных инцидентов, инсультов и потребности в неотложной госпитализации пациентов с нестабильной стенокардией.

- **СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО), стимулирующих синтез молекул адгезии**

ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ:

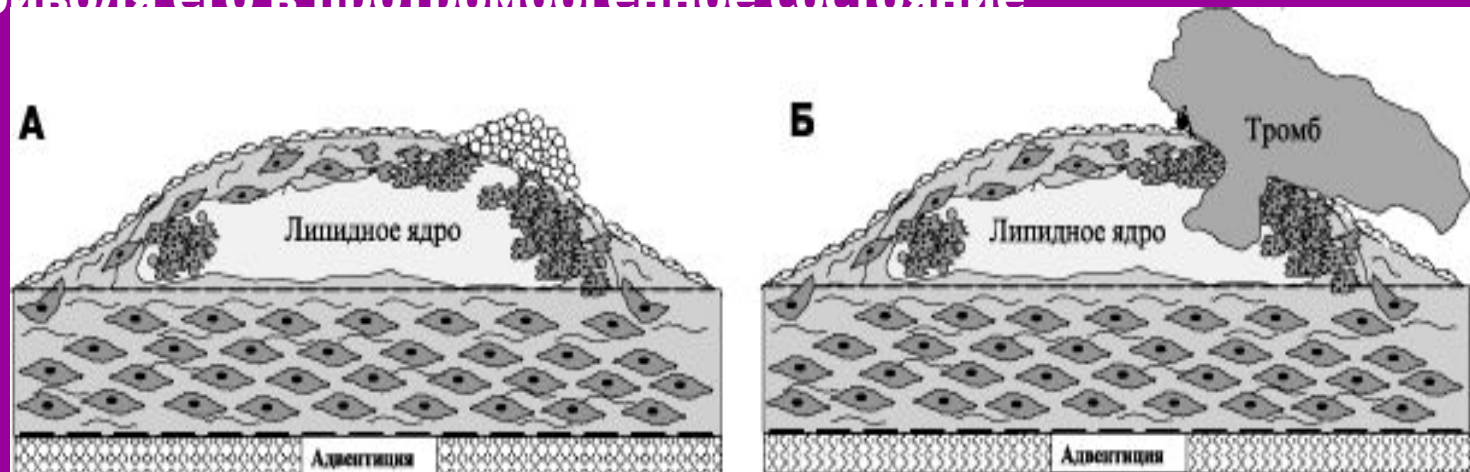


- Уменьшение инфильтрации артериальной стенки макрофагами
- Уменьшение продукции эндотелием хемоатtractантного протеина, способствующего миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство
- Торможение миграции и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток
- Увеличение числа стволовых клеток эндотелия и активация их функции, приводящая к ангиогенезу в ишемизированных тканях

СТАБИЛИЗАЦИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ

Истончению и ослаблению фиброзной капсулы способствует:

- Быстрое, более чем на 30%, увеличение её мягкого ядра
- Воспалительный процесс, индуцированный окисленными ЛПНП:
 - a) Активированные макрофаги экспрессируют матричные металлопротеазы, разрушающие коллаген
 - b) Макрофаги и Т-лимфоциты продуцируют цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИНФ- γ), оказывающие цитотоксическое действие на гладкомышечные клетки. Кроме того, они играют ключевую роль в моделировании гемостатических свойств эндотелия, приводя его в протромбогенное состояние

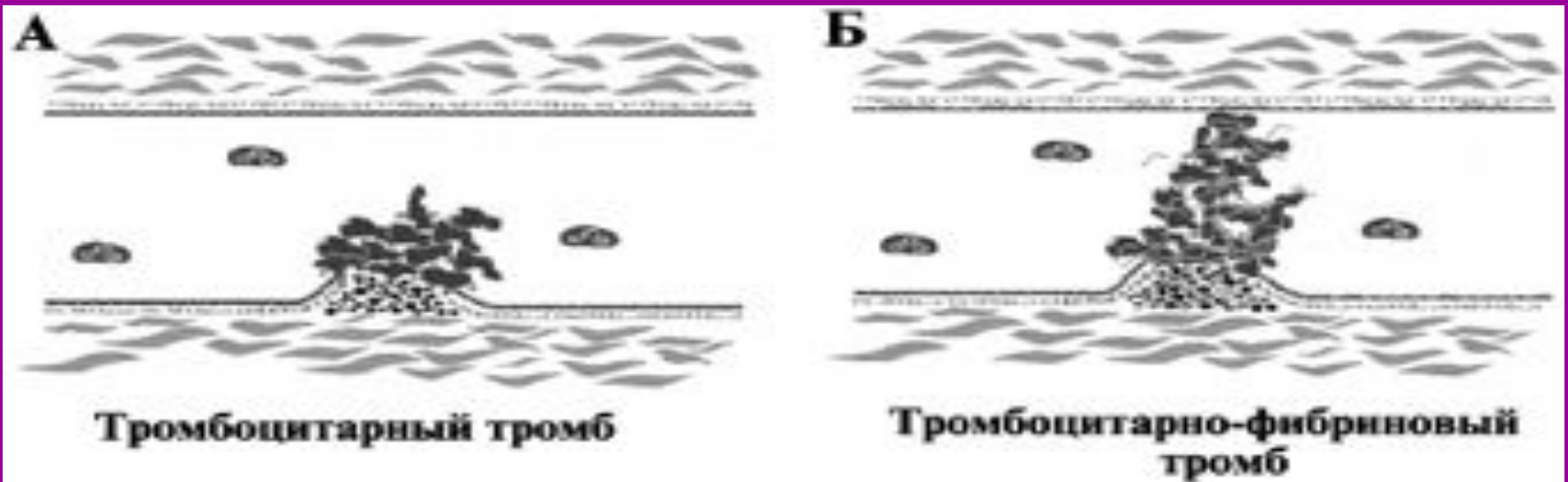


(продолжение)

- инактивируя макрофаги, статины уменьшают продукцию в них металлопротеаз и провоспалительных цитокинов, разрыхляющих покрышку атеросклеротической бляшки и тем самым дестабилизирующих ее
- Угнетение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток приводит к уменьшению потенциального объема атеромы.
- влияние на гладкомышечные клетки; усиление синтеза коллагена

Атеротромбоз

- Нарушение целостности атеросклеротической капсулы (эрозия, трещина, надрыв, разрыв) приводит к контакту **высокотромбогенных** субэндотелиальных структур и содержимого бляшки с клетками крови и неизбежному образованию тромба с частичной или полной окклюзией сосуда. Этот процесс получил название **атеротромбоза**



• УМЕНЬШЕНИЕ ТРОМБОГЕННОГО «ОТВЕТА»:

- При применении симвастатина снижение активности тканевого фактора моноцитов, снижение концентрации суммы фрагментов тромбина
- Уменьшение уровня ингибитора активатора плазминогена 1 при увеличении производства тканевого активатора плазминогена в эндотелиальных клетках и понижении выраженности тканевого фактора
- Снижение экспрессии тканевого фактора моноцитов, который играет роль в тромбогенезе

•ТОРМОЖЕНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ И ОТЛОЖЕНИЯ ВНУTRИСОСУДИСТЫХ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ТРОМБОВ ВСЛЕДСТВИЕ:

- Ингибируют АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов
- Снижают синтеза тромбина
- Снижают уровень фибриногена плазмы
- Увеличение фибринолиза
- Профилактика симвастатином тромбоцитоза (предиктор тромботических осложнений и тромбоза шунта) после АКШ
- Снижают вязкость крови (терапия симвастатином вызывает отчетливые позитивные изменения гемореологического профиля у больных ИБС на уровне микроциркуляции: снижение степени агрегатообразования и повышение пластичности красных кровяных клеток)
- Угнетают продукцию тромбоксана

•ИММУНОСУПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Симвастатин и правастатин уменьшают число отторжений при пересадках сердца, т.е. оказывают иммунодепрессивное действие**

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- Снижение реактивности гладкомышечных клеток сосудов к катехоламинам
- Прямое сосудорасширяющее действие и антиишемическое действие статинов (уменьшение депрессии ST и времени до ее наступления при нагрузочных пробах, снижение периферического сопротивления, противодействие вазоспазму)
- Влияние на процесс ремоделирования миокарда ЛЖ путем ингибирования матриксных металлопротеаз

• ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- **Улучшение функции эндотелия**
- **Влияние на процесс ремоделирования миокарда ЛЖ**
- **Антиаритмическое действие**
- **Снижение уровня маркеров воспаления**

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ ПРИ СД:

Рис. 1. Влияние симвастатина на риск развития неблагоприятных исходов в исследовании HPS

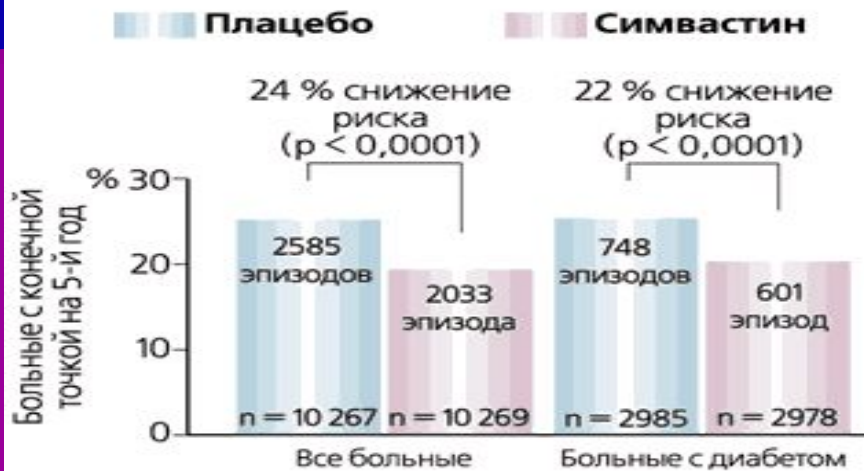
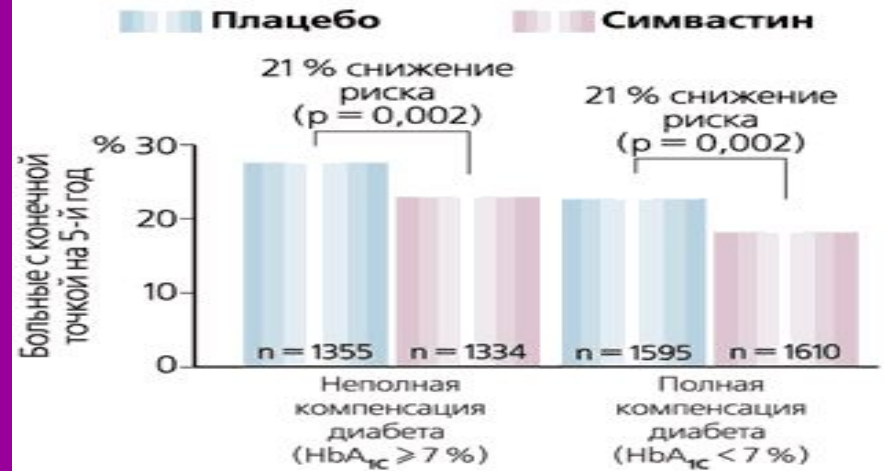


Рис. 3. Влияние симвастатина на риск развития неблагоприятных исходов в зависимости от компенсации сахарного диабета



- В классическом исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) была проанализирована группа из 483 больных СДв подгруппе больных СД. В этой подгруппе был достигнут еще более выраженный эффект: было отмечено достоверное увеличение выживаемости на 55 %.
- оксид азота - один из стимулов, вызывающих при увеличении концентрации глюкозы высвобождение инсулина и увеличение потребления глюкозы тканями.
- статины способны активировать рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR), активация которых приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину, что сопровождается снижением уровней глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке

•ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА:

- Уменьшение формирования депозитов бета-амилоида, т.о. уменьшая риск деменции
- Эффективность статинов при лечении и профилактике болезни Альцгеймера
- Уменьшение уровней изопреноид-белков (GGPP и FPP), которые являются важными в клеточной передаче сигналов

•Профилактика и лечение остеопороза:

- Симвастатин и ловастатин снижают частоту переломов костей у пожилых, в т.ч. бедренной кости
- Симвастатин у женщин в менопаузе повышает плотность костей позвоночника, относительно не принимавших статины
- Уменьшение деятельности остеокластов при остеопорозе

•ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ:

- **Симвастатин и ловастатин снижают насыщение холестерином желчи**
- **В высоких концентрациях способны приводить к растворению камней желчного пузыря симвастатином**

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ (1)

| ЭФФЕКТЫ | МЕХАНИЗМЫ | | СРОК |
|---|-----------|------------|-------------------|
| | ЛИПИДНЫЕ | НЕЛИПИДНЫЕ | |
| <i>1. ВЛИЯНИЕ НА ЭНДОТЕЛИЙ</i> | | | |
| Сохранение барьерной функции | - | + | 1 мес. и больше |
| Сосудорасширяющий | + | + | 1-3 мес. и больше |
| Стабилизация нестабильных бляшек | + | + | 4-6 мес. и больше |
| Антиишемический | + | + | 3 мес. |
| Антитромботический | + | + | 1-3 мес. |

Плейотропные эффекты статинов (2)

| ЭФФЕКТЫ | МЕХАНИЗМЫ | | СРОК |
|--|-----------|------------|-----------|
| | ЛИПИДНЫЕ | НЕЛИПИДНЫЕ | |
| II. ВЛИЯНИЕ НА АТЕРОГЕНЕЗ | | | |
| Сохранение барьерной функции | - | + | 1 мес. |
| Подавление пролиферации и миграции ГМК | - | + | 6 дней. |
| Противовоспалительный эффект | ? | + | 200 дней. |
| Укрепление покрышки бляшки | + | + | 4 мес. |
| Повышение устойчивости к перекисному окислению липидов | + | + | 2 года. |

Плейотропные эффекты статинов (3)

| ЭФФЕКТЫ | МЕХАНИЗМЫ | | СРОК |
|---|-----------|------------|---------|
| | ЛИПИДНЫЕ | НЕЛИПИДНЫЕ | |
| III. ДРУГИЕ КАРДИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ | | | |
| Антиаритмический | - | + | 2-3 мес |
| Регресс ГЛЖ | - | + | 6 мес |
| Гипотензивный | - | + | 2 мес |
| Предупреждение атеросклероза аортального кольца | - | + | Годы |
| Предотвращение ХСН | - | + | 5 лет |
| Предотвращение инсультов | ? | + | 3-5 лет |
| Усиление ангиогенеза | - | + | 1 год |

Плейотропные эффекты статинов (4)

| ЭФФЕКТЫ | МЕХАНИЗМЫ | | СРОК |
|--|-----------|------------|-----------------|
| | ЛИПИДНЫЕ | НЕЛИПИДНЫЕ | |
| IV. ВЛИЯНИЕ НА ДРУГИЕ ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ | | | |
| Улучшение прогноза больных с СД | + | + | 3-4 года |
| Снижение риска болезни Альцгеймера и сосудистых деменций | ? | + | 6 мес. – 3 года |
| Иммунодепрессивное | - | + | 6 мес. |
| Снижение риска остеопороза, переломов костей | - | + | 3 года и более |
| Снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней | + | - | 6 мес. |

Выводы:

1. Статины – новое, очень удачное и эффективное средство для лечения атеросклероза, которое желательно было бы назначать всем пациентам после 50-ти лет, однако стоимость препаратов ограничивает применение.
2. Обязательно назначение статинов пациентами с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также после любого эпизода острого коронарного синдрома (по результатам многоцентровых исследований - в данном случае они являются одним из наиболее эффективных средств вторичной профилактики).
3. Риск развития сосудистых осложнений у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа, сопоставим с таковым при атеросклерозе, в том числе коронарном. Именно поэтому эта категория больных требует безотлагательной терапии по коррекции нарушенного липидного метаболизма – **то есть у них статины также являются препаратами выбора.**

Выводы:

- 4) Сочетания статинов с другими гиполипидемическими препаратами (например, секвестрантами желчных кислот) позволяет серьезно усилить эффект статинов и, в частности, обойтись низкими дозами препаратов для достижения желаемого уровня концентрации холестерина в крови.
- 5) Плейотропные эффекты статинов позволяют успешно конкурировать им с ангиопластикой или другими хирургическими вмешательствами