

Синдром отмены статинов: существует ли он?

Ключевые слова:

статины, синдром отмены, острые коронарные и цереброваскулярные события, крупное хирургическое сосудистое вмешательство.

Статины, или ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, известны как наиболее эффективные лекарственные средства в снижении сывороточных уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [13]. Кроме гиполипидемического действия, эти препараты продемонстрировали множество плеiotропных (нелипидных) эффектов, оказывающих благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему [1]. Впечатляющие результаты применения статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий (КВС) легли в основу идеи изучения возможных последствий прекращения приема статинов [7].

Исследования на культурах эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, также как и эксперименты на лабораторных животных, показали, что отмена статина приводит не только к быстрому исчезновению вазопротекторного действия, но и к возникновению синдрома рикошета, сопровождающегося ухудшением сосудистого тонуса. Прекращение статинотерапии способствует значительному снижению активности эндотелиальной NO-синтазы и содержания оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках [14, 30]. Установлено, что отмена статина влечет за собой повышенное образование в гладкомышечных клетках сосудистой стенки проатерогенных субстанций, таких как свободные радикалы, тканевой фактор, стимулированный тромбином, повышение прокоагулянтной активности крови, экспрессии и высвобождения моноцитарного хемотаксического протеина — 1 [4]. Более того, прекращение статинотерапии способствует усилению клеточного роста, дифференцировки, апоптоза вазоконстрикции, опосредованных стимулирующими эффектами ангиотензина II [5, 27]. У мышей отмена скармливания статинами приводит к повышению плазменных уровней тромбоцитарного фактора 4 и бета-тромбоглобулина, подавлению продукции NO в эндотелиальных клетках аорты и снижению способности аорты к воспроизведению эндотелийзависимой вазорелаксации [10, 28].

У здоровых субъектов прекращение статинотерапии ухудшало результативность теста с сосудистой гиперемией через 24 ч, что подтверждалось снижением биодоступности NO [23].

Результаты других исследований позволяют также заключить, что после резкой отмены статинов наступает период угнетения вазопротекторных механизмов, характеризующийся появлением эндотелиальной дисфункции, активацией проатерогенных и провоспалительных процессов в сосудистой стенке, который называется синдромом отмены статинов.

Последовавшие вслед за экспериментальными работами клинические исследования ставили цель дать ответ на вопрос, действительно ли



**В.А. Чернышов,
Л.В. Богун**

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Чернышов
Володимир Анатолійович**
д. мед. н., ст. наук співр.
відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції
26 вересня 2012 р.

неблагоприятные сосудистые эффекты появляются вскоре после резкого прекращения приема статинов.

В предлагаемом читателю обзоре литературы мы постарались систематизировать результаты последних исследований, позволяющие получить ответы на следующие вопросы:

1. Можно ли отнести пациента, резко прекратившего терапию статинами, к категории повышенного риска КВС?
2. Существует ли рикошетный повышенный риск неблагоприятных исходов резкой отмены статинов, или это только лишь утрата вазопрокторного действия этих препаратов?
3. Влияют ли время и продолжительность отмены статинов на наблюдаемый синдром отмены?
4. Влияет ли клинический статус пациента на клиническое течение и исходы синдрома отмены?

Большинство клинических исследований, зафиксировавших наличие синдрома отмены статинов, выполнено на пациентах, госпитализированных по поводу острых КВС, включая острый коронарный синдром (ОКС), ишемический инсульт и большое хирургическое сосудистое вмешательство.

Отмена статинов у пациентов с ОКС

Первая работа, давшая оценку влияния синдрома отмены статинов на развитие КВС, была выполнена на пациентах с ОКС. Исследователи провели ретроспективный анализ выборки пациентов из исследования PRISM (the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management trial) [11], в котором приняли участие 3323 больных с доказанной ишемической болезнью сердца (ИБС) и болью за грудиной в состоянии покоя или учащением болевого синдрома за грудиной в последующие 24 ч от момента госпитализации. Включение пациентов в исследование осуществлялось при наличии хотя бы одного из следующих критериев: электрокардиографические признаки миокардиальной ишемии, повышение активности креатинкиназы выше двух норм или наличие в анамнезе документированной ИБС. В исследовании PRISM группа пациентов, получавших тирофибан, сравнивалась с больными, находившимися на инфузии гепарина первые 48 ч от момента госпитализации. Первичная конечная точка включала смерть, возвратную ишемию и инфаркт миокарда (ИМ), развившийся в первые 48 ч госпитализации. Смерть, возвратная ишемия и ИМ, возникшие на 7-й и 30-й дни госпитализации, составили вторичную конечную точку.

Только 1606 (49,6 %) больных с результатами полного медицинского обследования, получавших статинотерапию, были отобраны для анализа. Из них 455 пациентов принимали статины до развития ОКС и 86 (18,9 %) человек прекратили статинотерапию при поступлении в стационар. Анализ в подгруппах предусматривал оценку исходов заболевания у 86 больных, прервавших лечение статинами, и у 369 пациентов, продолживших статинотерапию. По исходным клиническим характеристикам сравниваемые группы существенно не отличались. За первые 48 ч госпитализации в группе пациентов, прекративших статинотерапию, частота комбинированной конечной точки была значительно выше (10,5 против 2,6 %; $p = 0,009$) за счет возвратной миокардиальной ишемии. На 7-й и 30-й дни в группе больных, не принимавших статины, отмечено увеличение частоты нефатального ИМ ($p = 0,010$ и $p = 0,012$ соответственно) и комбинированной конечной точки (ИМ + смерть) ($p = 0,006$ и $p = 0,004$ соответственно). В первые 48 ч госпитализации частота реваскуляризации была одинаковой в обеих группах. Через 7 дней от момента развития ОКС частота реваскуляризации оказалась значительно выше в группе лиц, прекративших прием статинов (25,6 против 17,3 %; $p = 0,002$), и была обусловлена учащением эпизодов возвратной ишемии миокарда у этих пациентов. Мультивариантный анализ вероятности развития таких исходов, как смерть и ИМ у пациентов, принимавших статины по крайней мере 6 мес до ОКС, показал, что прекращение статинотерапии оказалось единственным независимым предиктором названных неблагоприятных исходов даже после включения в анализируемую модель изменений сегмента ST и уровней тропонина — Т. Важно отметить, что из мультивариантного анализа были исключены 30 % пациентов, у которых отсутствовали исходные уровни тропонина — Т. Когда данные по всем больным были учтены, различия в кардиоваскулярном риске (КВР) между группами пациентов, принимавших и не принимавших статины, не достигали статистической достоверности, несмотря на тенденцию к ухудшению исходов ИБС у пациентов с отменой статинов (отношение рисков (ОР) = 2,22; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,90—5,49; $p = 0,08$). И тем не менее, в целом частота возникновения ИМ или смертельных исходов спустя 7 дней наблюдения была значительно выше у больных, прекративших лечение статинами, в сравнении с пациентами, продолжающими статинотерапию (8,2 против 3,8 %; $p = 0,031$) [11].

Следующее исследование, в котором проводился анализ влияния отмены статинов на

госпитальные исходы ИМ без подъема сегмента ST, включало данные из Национального регистра по ИМ 4 (NRM1-4) [26]. Более 180 тыс. пациентов с ОКС были включены в регистр с июля 2000 г. по февраль 2002 г. из 459 клиник. В ретроспективный анализ влияния отмены статинов на госпитальные исходы ОКС включались только больные с ИМ без подъема сегмента ST (78224 человек). 17 % ($n = 13871$) пациентов получали статины до госпитализации и в первые 24 ч пребывания в стационаре. 35,1 % ($n = 4870$) больных не получали статины в течение первых 24 ч госпитализации. При анализе внутрибольничных исходов ОКС проведено сравнение пациентов, прекративших прием статинов в первые сутки госпитализации, с больными, продолжавшими статинотерапию, или с лицами, не принимавшими статины до госпитализации в стационар.

Прекращение приема статинов в первые 24 ч госпитализации у пациентов с ИМ без элевации сегмента ST ассоциировалось с повышением частоты госпитальной смертности в 2,3 раза по сравнению с больными, продолжающими статинотерапию (ОР = 2,34; 95 % ДИ 2,04–2,69). Частота случаев застойной сердечной недостаточности (ЗСН)/отека легких ($p < 0,05$), желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ) ($p < 0,001$), внезапной остановки сердца ($p < 0,001$) и кардиогенного шока ($p < 0,001$) была также значительно выше в случае прекращения статинотерапии. Даже в сравнении с пациентами, никогда не принимавшими статины до госпитализации, отмена этих препаратов в первые 24 ч госпитального периода сопровождалась аналогичными или даже несколько худшими исходами, включая ЗСН/отек легких ($p < 0,05$), желудочковые аритмии ($p < 0,05$), остановку сердца ($p < 0,05$), кардиогенный шок ($p < 0,001$) и смерть (ОР = 1,03; 95 % ДИ 0,93–1,27).

И хотя статистический мультивариантный анализ исследования NRM1-4 показал, что отмена статинов была основной вариабельной детерминантой увеличения частоты неблагоприятных исходов, нельзя не учитывать, что группа больных, прекративших прием статинов в первые 24 ч госпитализации, была более тяжелой при поступлении в стационар (гипотензия, тахикардия, увеличение функционального класса ЗСН по Killip, передний ИМ) и вряд ли получала другую более эффективную терапию. Более того, нет данных о том, насколько быстро отмена статинов инициировала ухудшение состояния пациентов и была ли такая инициатива вообще.

F.A. Spencer и соавт. (2004) провели ретроспективное исследование взаимосвязи статинотерапии с краткосрочными госпитальными исходами у больных с ОКС, воспользовавшись данными из мультинационального регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [25]. В этот регистр из 94 клиник 14 стран поступили сведения о 19537 пациентах, госпитализированных по поводу ОКС с апреля 1999 г. по сентябрь 2002 г. В зависимости от статинотерапии больных разделили на четыре группы: 1) пациенты, постоянно принимающие статины и продолжающие прием этих препаратов на момент госпитализации; 2) больные, постоянно принимающие статины до поступления в стационар, которые со дня госпитализации резко прекратили статинотерапию; 3) пациенты, начавшие принимать статины только с первого дня госпитализации и не принимавшие эти препараты до поступления в стационар; 4) больные, не получавшие статины как на догоспитальном этапе, так и во время пребывания в клинике. В этих четырех группах пациентов проведено сравнение внутрибольничных исходов ОКС. Наиболее углубленный сравнительный анализ выполнен у больных 1-й ($n = 3628$) и 2-й ($n = 428$) группы. Как свидетельствуют результаты, резкая отмена статинов ассоциировалась с ухудшением краткосрочных исходов ОКС. Так, частота таких осложнений, как и отек легких (8 против 4,9 %; $p = 0,007$), кардиогенный шок (8,7 против 1,6 %; $p < 0,001$), остановка сердца (8,2 против 1,9 %; $p < 0,001$), непрерывно рецидивирующая ЖТ или ФЖ (6,2 против 2,8 %; $p < 0,001$), смерть (11,6 против 2,1 %; $p < 0,001$), а также частота комбинированной конечной точки, включавшей смерть, инсульт и внутрибольничный ИМ (17,3 против 9,2 %; $p < 0,001$), была выше у пациентов 2-й группы в сравнении с 1-й. Однако необходимо учитывать, что у пациентов 2-й группы отмечалась более высокая частота случаев гипотензии при поступлении в стационар ($p < 0,001$) и вряд ли они получали адекватную терапию на догоспитальном этапе (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, эноксапарин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов) или подвергались чрескожным коронарным вмешательствам ($p = 0,018$).

Результаты трех ретроспективных анализов в подгруппах больных позволяют заключить, что отмена статинов в первые 24 ч госпитализации по поводу ОКС сопровождается ухудшением ближайших исходов заболевания. Анализ множественной регрессии в трех подгруппах паци-

ентов свидетельствует, что отмена статинов является основной вариабельной детерминантой увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ОКС. При этом важно помнить, что из-за ретроспективного дизайна исследования отмечалось неравномерное распределение больных по количеству в группах лиц, не лечившихся статинами, прервавших статинотерапию и продолжающих принимать эти гиполипидемические средства. Важно также учитывать, что по результатам сравнения групп пациентов из регистров NRM1-4 и GRACE группа больных, прервавших лечение статинами в первые 24 ч госпитализации по поводу ОКС, отличалась более тяжелым клиническим течением заболевания и маловероятно получала адекватное лечение на догоспитальном этапе в сравнении с группой пациентов, продолжавших статинотерапию [25, 26]. Более того, в проанализированных группах пациентов из двух указанных регистров нет сведений о том, насколько долго было прекращено лечение статинами, возобновляли ли пациенты прием того же самого статина или переходили на другой статин, и какие суточные дозы статинов принимали больные.

Отмена статинов у пациентов с инсультом

Как свидетельствуют результаты 5-летнего наблюдения за больными без ИБС и фибрилляции предсердий после перенесенного ишемического мозгового инсульта (МИ) или транзиторной ишемической атаки, статинотерапия снижает риск нефатального или фатального МИ на 16 % [2]. Результаты исследования SPARCL (the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial) еще раз доказывают необходимость назначения статинов для вторичной профилактики у всех больных, перенесших ишемический МИ [2]. К сожалению, на популяционном уровне более 40 % пациентов, перенесших МИ и получивших положительный клинический эффект от применения статинов, прекращают прием этих препаратов [6, 7]. В последнее десятилетие возрос интерес к последствиям отмены статинов у больных с МИ, особенно после публикаций результатов по клиническим исходам прекращения статинотерапии у больных с ОКС. Сегодня накоплен определенный материал экспериментальных и клинических исследований, в том числе рандомизированных, посвященных последствиям отмены статинов при церебральной ишемии.

Так, у мышей с воспроизведенной реперфузионной церебральной ишемией скармливание аторвастатином уменьшало размеры инфаркта мозга. Этот церебропротекторный эффект атор-

вастатина исчезал со 2-го по 4-й день прекращения статинотерапии. Рикошетного увеличения размеров инфаркта мозга у этих животных не наблюдалось. Однако наблюдались рикошетное подавление продукции NO мозговой тканью мышцей и повышение уровней маркеров тромбоцитарной активации (тромбоцитарного фактора 4 и бета-тромбоглобулина) [10].

Два клинических исследования дали оценку влияния отмены статинов на исходы заболевания у пациентов с перенесенным ишемическим МИ. В исследовании F. Colvicchi и соавт. (2007) [6], имевшем ретроспективный дизайн, группа пациентов, прекративших статинотерапию, состояла из лиц, выживших после ишемического МИ и выписанных из стационара на статинах, однако периодически прерывавших статинотерапию самостоятельно после выписки. В другом рандомизированном проспективном исследовании M. Blanco и соавт. (2007) [3] изучались исходы трехдневного прекращения статинотерапии у пациентов, госпитализированных в связи с развившимся полушарным ишемическим МИ.

В исследовании F. Colvicchi и соавт. (2007) [6] дана оценка общей годовой смертности в когорте пациентов, выживших после ишемического МИ, и выписанных из стационара с января 2000 г. по июнь 2005 г. Проведен ретроспективный скрининг пациентов по следующим критериям включения: выписка из стационара по поводу острого ишемического МИ с продолжением статинотерапии, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, отсутствие клинических, лабораторных и инструментальных доказательств ИБС. Сведения о соблюдении врачебных предписаний были получены из телефонных бесед с больными через 1, 6 и 12 мес. Анализируемая группа пациентов состояла из 631 больного (322 мужчины и 309 женщин, средний возраст 70,2 года). 246 (38,9 %) человек прерывали статинотерапию в среднем на 30–48 дней. Спустя 1 год наблюдения 116 пациентов умерли, общая смертность была выше в группе больных, прерывавших лечение статинами. Причем, как свидетельствуют данные регрессионного анализа, прекращение приема статинов являлось независимым предиктором общей смертности за 1 год наблюдения (ОР = 2,78; 95 % ДИ 1,96–3,72; $p = 0,003$). Прекращение приема антитромбоцитарной терапии также оказалось независимым предиктором общей годичной смертности (ОР = 1,81; 95 % ДИ 1,23–2,47; $p = 0,008$). Риск смерти после прекращения приема статинов был наибольшим, если статинотерапия прерывалась в течение 1-го месяца после ишемического МИ, причем этот риск сохранялся повышенным даже

спустя 12 мес наблюдения [6]. Результаты этого исследования еще раз подтверждают эффективность статинов как средств вторичной профилактики у пациентов с высоким риском ишемических цереброваскулярных событий. К сожалению, в исследовании не представлены данные о влиянии прекращения статинотерапии в период постановки диагноза или сразу же после его констатации на исходы заболевания.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом проспективном исследовании М. Blanco и соавт. [3] изучались эффекты прекращения статинотерапии у пациентов с ишемическим МИ. Проанализированы 215 пациентов, поступивших в стационар в первые 24 ч от момента развития полушарного ишемического МИ. Из этого количества больных 126 человек не принимали статины на догоспитальном этапе и были исключены из анализа. Только 89 пациентов, хронически принимающих статины, подошли для анализа и были разделены на две группы: продолжающих статинотерапию с немедленным назначением аторвастатина 20 мг/сут ($n = 43$) или прервавших статинотерапию на первые 3 дня после развития МИ ($n = 46$). Обе группы были сопоставимы по исходным сосудистым факторам риска, клиническим характеристикам и типу инсульта. Пациенты, прервавшие статинотерапию, возобновили прием аторвастатина 20 мг/сут на 4-й день пребывания в стационаре. Первичными клиническими точками были смерть или деменция через 3 мес наблюдения. Вторичные клинические точки включали ранний неврологический дефицит и объем инфаркта мозга с 4-го по 7-й день пребывания в стационаре. 60 % пациентов в группе прервавших статинотерапию умерли или имели деменцию через 3 мес наблюдения в сравнении с 39 % больных, не прерывавших прием статинов ($p = 0,043$). Прекращение статинотерапии после развития МИ ассоциировалось с возрастанием риска смерти или деменции в 4,66 раза после поправки на возраст и тяжесть инсульта при поступлении в стационар. Обнаружено, что отмена статинов повышает риск раннего неврологического дефицита (ОР = 8,67; 95 % ДИ 3,05–24,63) и существенно увеличивает объем инфаркта мозга (в среднем на 37,6 мл; $p < 0,001$).

В этом исследовании было проведено сравнение результатов в группе лиц, прервавших статинотерапию, со 124 пациентами, не включенными в анализ по причине отсутствия у них статинотерапии на догоспитальном этапе. Результаты сравнительного анализа свидетельствуют о тенденции к увеличению частоты первичных конечных точек в группе лиц, прервавших прием статинов ($p = 0,059$), значительном (в 19 раз)

повышении риска раннего неврологического дефицита и увеличении объема инфаркта мозга в среднем на 43 мл.

Таким образом, М. Blanco и соавт. (2007) [3] в своем исследовании показали, что прекращение приема статинов в момент развития острого ишемического цереброваскулярного события и в период констатации диагноза негативно сказывается на исходах заболевания у пациентов. Исходы в группе больных, прервавших статинотерапию, оказались хуже, чем у лиц, не принимавших статины до или во время развития МИ. Эти данные позволяют предположить существование синдрома рикошета на отмену статинов, что также подтверждается отсутствием существенных различий в исходных клинических характеристиках сравниваемых групп больных и не меняющимся дизайном исследования. Как свидетельствуют результаты, прекращение приема статинов в критический момент развития острой ишемической церебральной катастрофы приводит к резкому ухудшению вазопротекторного действия этих препаратов с негативными клиническими последствиями. На основании полученных данных можно заключить, что прием статинов не должен прерываться у пациентов, поступивших в стационар по поводу ишемического МИ.

Сегодня нет исследований, которые могли бы представить данные об отмене статинов у больных с геморрагическим МИ.

Отмена статинов у пациентов, перенесших крупное хирургическое сосудистое вмешательство

Пациенты, перенесшие крупное хирургическое сосудистое вмешательство по поводу аневризмы брюшного отдела аорты или реваскуляризацию нижних конечностей, обычно имеют ИБС, сахарный диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию и относятся к категории высокого риска КВС, включая ИМ [24]. Огромное количество таких больных принимают статины с целью коррекции нарушений липидного обмена и снижения КВР. Имеются данные о снижении с помощью статинов у таких больных риска послеоперационных КВС и смертности, если эти препараты принимались пациентами до и после оперативного вмешательства [8, 16, 18, 20, 21].

О. Schouten и соавт. (2007) [24] изучали влияние последствий прекращения статинотерапии в послеоперационном периоде на исходы заболевания у больных, подвергшихся крупному хирургическому сосудистому вмешательству. Проанализированы данные на 298 пациентов, получавших терапию статинами на момент пер-

вого визита в хирургическую клинику. Решение о продолжении статинотерапии в послеоперационном периоде возлагалось на лечащего врача, протокол предусмотренной отмены статинов отсутствовал. Перерывом в статинотерапии считалась любая пропущенная пациентом доза статина в послеоперационном периоде. У 70 (23 %) пациентов статинотерапия была прервана в дооперационном периоде. Средняя продолжительность перерыва в приеме статинов составляла 3 дня, включая до- и послеоперационный периоды (2,8–8 дней). Основной причиной прекращения статинотерапии в послеоперационном периоде было отсутствие возможности перорального приема лекарственных средств после операции. Конечными точками исследования были: повышенный уровень тропонина как маркера миокардиального повреждения, нефатальный ИМ, смерть в течение 30 дней после хирургической процедуры и комбинированная точка, включавшая нефатальный ИМ и кардиоваскулярную смерть.

В группе пациентов, прервавших статинотерапию, в сравнении с больными, продолжавшими прием этих препаратов, сердечно-сосудистые исходы по таким показателям, как миокардиальная ишемия (60 против 16,7 %), ИМ (30 против 5,7 %), кардиоваскулярная смерть (7,2 против 1,8 %) и комбинированная конечная точка (ИМ + кардиоваскулярная смерть) (31,4 против 5,7 %), оказались хуже. Прекращение приема статинов сразу же после оперативного вмешательства ассоциировалось с повышенным риском послеоперационного высвобождения тропонина (ОР = 4,6; 95 % ДИ 2,2–9,6), нефатальным ИМ (ОР = 7,5; 95 % ДИ 2,8–20,1) и комбинированной конечной точкой (ИМ + кардиоваскулярная смерть) (ОР = 7,5; 95 % ДИ = 2,8–20,1). По исходным клиническим характеристикам, группа больных, прекративших статинотерапию, отличалась от группы сравнения по возрасту, наличию стенокардии напряжения, присутствию в анамнезе шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства, операций на аорте, наличию у пациентов высокого КВС. Однако после выполнения мультивариантного статистического анализа ни один из указанных показателей не имел достоверных различий между группами. Несмотря на существующие ограничения в ретроспективных исследованиях, полученные авторами результаты позволяют предположить, что прекращение статинотерапии после крупного хирургического сосудистого вмешательства может отнести пациента к категории повышенного риска послеоперационных КВС.

В другом проспективном исследовании Y.Le Maspach и соавт. (2007) [16] проанализированы данные на 669 пациентов, которым выполнялись реконструктивные операции на почечной ветви брюшной аорты или операции сосудистого эндопротезирования за период с 2001 по 2004 гг. В зависимости от статинотерапии были выделены две группы пациентов: 491 человек из группы прерывавших статинотерапию за период с 2001 по 2003 гг. в среднем на 4 дня с последующим ее возобновлением и 178 человек, которые в 2004 г. во время хирургического вмешательства принимали статины перорально или через назогастральный зонд в первые послеоперационные сутки (группа продолжавших статинотерапию). Конечные клинические точки включали развившийся после операции ИМ и смерть в течение 30 дней послеоперационного периода. Не выявлено существенных различий в смертности в обеих сравниваемых группах. И тем не менее, прекращение приема статинов после хирургических вмешательств на аорте или сосудистого эндопротезирования ассоциировалось с двукратным повышением риска развития ИМ в послеоперационном периоде (95 % ДИ 1,2–2,9; $p < 0,04$). В случае продолжения статинотерапии снижение относительного риска ИМ в послеоперационном периоде составило 5,5 раза (95 % ДИ = 1,2–26,0; $p < 0,001$). Такие показатели, как возраст, документированная ИБС, оперативное вмешательство на сердце, в том числе повторное, множественные гемотрансфузии, также ассоциировались с повышенным риском возникновения ИМ в послеоперационном периоде.

Таким образом, прекращение статинотерапии в послеоперационном периоде после крупных хирургических сосудистых вмешательств ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных КВС, включая ИМ и смерть в течение 30 дней после процедуры. Отсюда следует, что необходимо предпринимать все возможные меры для обеспечения продолжения статинотерапии в послеоперационном периоде вплоть до введения статинов через назогастральный зонд. Это принципиально важно, особенно если учесть, что статины продемонстрировали способность снижать риск послеоперационных КВС и смертности при продолжении их приема до и после операции [8, 16, 18, 20].

Отмена статинов и субарахноидальное кровоизлияние

Вопрос о том, повышает ли риск неблагоприятных исходов прекращение статинотерапии у больных с субарахноидальным кровоизлияни-

ем (САК), в специальных исследованиях не изучался. Однако R. Risselada и соавт. (2009) [22] изучили взаимосвязь между статинотерапией и ее прекращением до развития САК и риском возникновения САК. Они провели наблюдательное исследование, включавшее более 1000 пациентов, поступивших в стационар с диагнозом САК. Группа сопоставимого контроля насчитывала более 10000 человек. Из этого исследования получены два важных вывода. Первый — применение статинов снижает риск развития САК (ОР = 0,71; 95 % ДИ 0,54–0,93), второй — раннее прерывание статинотерапии в сроке менее 30 дней до развития САК ассоциируется с повышенным риском возникновения последнего в сравнении с постоянным приемом статинов (ОР = 2,34; 95 % ДИ 1,35–4,05). И хотя эти данные очень интересны, необходимы контролируемые исследования, которые бы показали целесообразность статинотерапии для каждого пациента с САК.

Отмена статинов у пациентов со стабильным течением ИБС

Риск, ассоциированный с прекращением статинотерапии при стабильном течении ИБС, изучался ретроспективно М.Р. McGowan (2004) [19] по данным исследования TNT (Treating New Targets). Как известно, TNT — это крупномасштабное многоцентровое, двойное слепое параллельное исследование двух доз аторвастатина (10 мг против 80 мг/сут) у пациентов со стабильной ИБС. Целью исследования было выявление различий в конечных клинических точках при постоянном и агрессивном лечении гиперхолестеринемии у пациентов со стабильным течением ИБС. Начальным этапом исследования был 6-недельный период диетотерапии, за которым следовал 8-недельный период приема аторвастатина в дозе 10 мг/сут. Более 16600 пациентов прошли начальный 6-недельный этап исследования. 57 % пациентов из этого количества (n = 9395) получали статины до включения в исследование и были вынуждены на начальном этапе прервать статинотерапию на 6-недельный период. Для оценки последствий перерыва в приеме статинов были учтены КВС, возникшие у пациентов за 6-недельный период диетотерапии и 8-недельный период открытого приема аторвастатина в суточной дозе 10 мг. Ежемесячная оценка частоты первичных КВС давалась только для пациентов, принимавших статины до включения в исследование TNT. Первичные КВС включали смерть вследствие ИБС, нефатальный ИМ, реанимацию после остановки сердца и фатальный или нефатальный, МИ. За

6-недельный начальный период исследования зарегистрированы 24 первичные КВС, за последующий 8-недельный открытый период — 31 событие. Оцененная по шкале Kaplan–Meier 30-дневная частота комбинированной конечной точки существенно не отличалась за оба периода исследования (0,20 и 0,26 % за 6 и 8 нед соответственно). Полученные результаты позволили предположить, что краткосрочный (6-недельный) перерыв в приеме статинов у пациентов со стабильным течением ИБС не повышает риск развития острых КВС. В исследование TNT не включали пациентов с тяжелой коморбидной патологией и больных с высоким КВР (ОКС, ишемический МИ, крупное хирургическое сосудистое вмешательство), данные по которым учитывались в других испытаниях.

Обсуждение

Эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий является доказанной. Отсюда можно предположить, что прекращение статинотерапии может приводить к постепенной утрате благоприятных профилактических эффектов этих препаратов в отношении развития КВС ишемического генеза. Однако до сих пор остается открытым вопрос, как быстро развивается период отмены статинов, при котором риск КВС существенно возрастает.

По этическим соображениям большинство исследований, дававших оценку влияния отмены статинов на исходы КВС у пациентов, выполнены ретроспективно на основании клинической базы испытаний, не ставивших своей целью изучение влияния отмены статинов на исходы заболевания, или же анализ проводился по данным крупных регистров, например, Национального регистра по инфаркту миокарда [6]. Ретроспективный анализ снижает уровень доказательности результатов, хотя не лишает их достоверности, он может приводить к похожим выводам, если в одном исследовании рассматриваются различные клинические состояния (например, ОКС, ишемический МИ или состояние после крупных хирургических вмешательств). Повышает уровень доказательности ретроспективных наблюдений совпадение их результатов с данными рандомизированных двойных слепых проспективных исследований [3]. Так, в рандомизированном проспективном исследовании показано, что прекращение лечения статинами в течение 3 дней после развития ишемического МИ значительно ухудшает исходы заболевания. При анализе данных этого исследования обнаружено, что частота неблагоприятных исходов

МИ в группе больных, прервавших статинотерапию, выше по сравнению с пациентами, продолжавшими прием статинов, и лицами, не принимавшими этих препаратов до или во время развития цереброваскулярного события. Эти данные говорят в пользу существования синдрома отмены статинов, который состоит в рикошетном возрастании частоты неблагоприятных исходов при прекращении статинотерапии у лиц с острым сосудистым стрессом. У пациентов с хроническим стабильным течением атеросклероза прекращение приема статинов не ассоциируется с возрастанием частоты неблагоприятных КВС [19]. Кроме того, сегодня нет вызывающих тревогу и беспокойство публикаций Администрации по контролю за качеством лекарств и пищевых продуктов (FDA) (США) о существовании на популяционном уровне повышенного риска КВС вскоре после прекращения статинотерапии. Отсюда следует, что для того, чтобы перерыв в приеме статинов отрицательно повлиял на исход, необходимо наличие острого сосудистого повреждения.

Исследования по острым КВС, таким как ОКС, ишемический МИ, крупное хирургическое сосудистое вмешательство, включали пациентов, прекративших прием статинов в первые 24 ч от начала возникновения острой сосудистой катастрофы. В большинстве исследований продолжительность периода прекращения статинотерапии составляла от 1 до 4-х дней после развития КВС, в то время как в ряде других исследований она даже не была уточнена. Этот короткий период перерыва статинотерапии оказывал влияние на исходы КВС на 2-, 7-, 30- и 40-й дни. Полученные данные указывают на важность уточнения продолжительности перерыва в приеме статинов и позволяют предположить наличие уязвимого периода между началом и развитием КВС, во время которого прекращение статинотерапии увеличивает риск и частоту неблагоприятных исходов для пациента. Кажется маловероятным, что пропуск 1–3 суточных доз статина может вызывать такое увеличение частоты неблагоприятных событий, если нет рикошетного увеличения площади сосудистого повреждения или более выраженной дисфункции сосудистого эндотелия, развивающейся в ответ на прекращение статинотерапии. И, тем не менее, результаты клинических исследований согласуются с экспериментальными данными. Так, установлено, что сразу же после отмены статинов быстро возникает кратковременный рикошетный период сосудистой дисфункции. Этот период обычно начинается уже через несколько часов после прекращения статиноте-

рапии и может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней. В этот период повреждается функция сосудистого эндотелия, возрастает продукция воспалительных цитокинов, радикалов кислорода, стимуляторов активации тромбоцитов, протромботических и провоспалительных субстанций, ангиотензина II и эндотелина-1 [7, 17, 29]. Суммация этих пагубных сосудистых механизмов, особенно в тот момент, когда сосудистый эндотелий нуждается в активной фармакологической защите, обеспечиваемой статинами, может быть причиной увеличения частоты неблагоприятных клинических исходов, наблюдаемых после прекращения статинотерапии у лиц с острыми КВС.

Важно отметить, что исследования по изучению эффектов статинотерапии и последствий ее прекращения помогли в понимании ранее проигнорированной роли биосинтеза ХС в сосудистых клетках. Биосинтез ХС в сосудистой стенке, как известно, оказывает модулирующее действие на функцию сосуда [15, 28, 29]. Изопреноиды, также как фарлизил и геранилгеранилпирофосфат, опосредованно через биосинтез ХС влияют на важные функции сигнальных молекул-переносчиков (малых G-протеинов), регулирующих внутриклеточный транспорт, трансмембранный перенос, стабильность мРНК и генную транскрипцию [15]. Трансферазы малых G-протеинов из семейства Rho модулируют уровни NO, продукцию активных радикалов кислорода, уровни ангиотензина II, экспрессию рецепторов к ангиотензину II 1-го типа, уровни эндотелина-1, воспалительных молекул адгезии и воспалительных цитокинов [9, 14, 15, 27, 29]. Суммируя имеющиеся доказательства, можно предположить, что рикошетная активация механизма биосинтеза ХС в сосудистой стенке в ответ на резкое прекращение приема статинов повышает уровни промежуточных изопреноидов, приводя к активации специфических трансфераз малых G-протеинов, что, в свою очередь, влечет за собой развитие эндотелиальной сосудистой дисфункции, в то время как подавление механизма биосинтеза ХС с помощью статинотерапии обеспечивает вазопротекцию.

Мы не знаем, всех ли пациентов с ОКС, ишемическим МИ или больных после крупного хирургического сосудистого вмешательства можно отнести к категории более высокого риска после прекращения статинотерапии. Не установлено, могут ли повышать этот риск дополнительные факторы [7]. Отсутствуют также сведения о том, как лечить больных с острым ишемическим событием, вынужденных по тем или иным причинам прервать статиноте-

терапію. Етим пацієнтам наряду с традиційною антитромбоцитарною терапією пропонується призначати препарати, підвищуючі рівні NO (органічні нитрати, α -аргінин, небіволол) і блокатори рецепторів ангіотензину II [7].

Выводи

Існуючі клінічні дані дозволяють передположити, що перерыв в прийомі статинів навіть на 1 день у хворих з острым КВС (ОКС, ішемічний МІ, крупне хірургічне судинне втручання) асоціюється з погіршенням внутрішньохворобних ісходів захворювання.

Совпадение острого сосудистого повреждения с прекращением приема статинов оказывает синергическое влияние на ухудшение исходов КВС. Следовательно, необходимо принимать все возможные меры по обеспечению непрерывной статинотерапии вплоть до введения статинов через назогастральный зонд прооперированным больным. Необходима настороженность врачей по отношению к пациентам, прервавшим прием статинов по тем или иным причинам. В условиях острого КВС (острого сосудистого стресса) лечение статинами следует продолжить с подбором максимальных доз в условиях стационара, если нет противопоказаний.

Список литературы

1. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов // Кардиология.— 2004.— № 10.— С. 85—94.
2. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. et al. High Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators // N. Engl. J. Med. — 2006.— Vol. 355.— P. 549—559.
3. Blanco M., Nombela F., Castellanos M. et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study // Neurology.— 2007.— Vol. 69.— P. 904—910.
4. Brandes R.P., Beer S., Ha T., Busse R. Withdrawal of cerivastatin induces monocyte chemoattractant protein 1 and tissue factor expression in cultured vascular smooth muscle cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2003.— Vol. 23, N 10.— P. 1794—1800.
5. Castejon A.M., Zollner E., Tristano A.G., Cubeddu L.X. Upregulation of angiotensin II-AT1 receptors during statin withdrawal in vascular smooth muscle cells // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 2007.— Vol. 50, N 6.— P. 708—711.
6. Colvicchi F., Bassi A., Santini M., Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke // Stroke.— 2007.— Vol. 38.— P. 2652—2657.
7. Cubeddu L.X., Seamon M. Statin withdrawal: Clinical implications and molecular mechanisms // Pharmacotherapy.— 2006.— Vol. 26, N 9.— P. 1288—1296.
8. Durazzo A.E., Machado F.S., Ikeoka D.T. et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial // J. Vasc. Surg.— 2004.— Vol. 39.— P. 967—976.
9. Endres M., Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms // Stroke.— 2004.— Vol. 35, N 1 (Suppl. 1).— P. 2708—2711.
10. Gertz K., Laufs U., Lindauer U. et al. Withdrawal of statin treatment abrogates stroke protection in mice // Stroke.— 2003.— Vol. 34, N 2.— P. 551—557.
11. Heeschen C., Hamm CW., Laufs U. et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes // Circulation.— 2002.— Vol. 105.— P. 1446—1452.
12. Heeschen C., Hamm C.W., Laufs U. et al. Withdrawal of statins in patients with acute coronary syndromes // Circulation.— 2003.— Vol. 107, N 3.— P. 27—29.
13. Koh K.K., Quon M.J., Rosenson R.S. et al. Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: focus on statins and fibrates // Intern. J. Cardiol.— 2008.— Vol. 124.— P. 149—159.
14. Laufs U., Endres M., Custodis F. et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription // Circulation.— 2000.— Vol. 102, N 25.— P. 3104—3110.
15. Laufs U., Liao J.K. Targeting Rho in cardiovascular disease // Circ. Res.— 2000.— Vol. 87, N 7.— P. 526—528.
16. Le Manach Y., Godet G., Coriat P. et al. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery // Anesth. Analg.— 2007.— Vol. 104.— P. 1326—1333.
17. Li J.J., Li Y.S., Chen J., Yang J.Q. Rebound phenomenon of inflammatory response may be a major mechanism responsible for increased cardiovascular events after abrupt cessation of statin therapy // Med. Hypotheses.— 2006.— Vol. 66, N 6.— P. 1199—1204.
18. Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K. et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery // JAMA.— 2004.— Vol. 291.— P. 2092—2099.
19. McGowan M.P. There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation of statins in stable cardiac patients // Circulation.— 2004.— Vol. 110.— P. 2333—2335.
20. O'Neil-Callahan K., Katsimaglis G., Tepper M.R. et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the statins for risk reduction in surgery (StaRRS) study // Am. J. Cardiol.— 2005.— Vol. 45.— P. 336—342.
21. Poldermans D., Bax J.J., Kertai M.D. et al. Statins are associated with reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery // Circulation.— 2003.— Vol. 107.— P. 1848—1851.
22. Risselada R., Straatman H., van Kooten F. et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage // Stroke.— 2009.— Vol. 40.— P. 2887—2892.
23. Rosengarten B., Auch D., Kaps M. Effect of initiation and acute withdrawal of statins on the neurovascular coupling mechanism in healthy, normocholesterolemic humans // Stroke.— 2007.— Vol. 38.— P. 3193—3197.
24. Schouten O., Hoeks S.E., Welten G. et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery // Am. J. Cardiol.— 2007.— Vol. 100.— P. 316—320.
25. Spencer F.A., Allegrone J., Goldberg R.J. et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: The GRACE study // Ann. Intern. Med.— 2004.— Vol. 140.— P. 857—866.
26. Spencer F.A., Fonarow G.C., Frederick P.D. et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction // Arch. Intern. Med.— 2004.— Vol. 164.— P. 2162—2168.
27. Touyz R.M., Schiffrin E.L. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells // Pharmacol. Rev.— 2000.— Vol. 52, N 4.— P. 639—672.
28. Vecchione C., Brandes R.P. Withdrawal of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors elicits oxidative stress and induces endothelial dysfunction in mice // Circ. Res.— 2002.— Vol. 91.— P. 173—179.
29. Wassmann S., Laufs U., Baumer A.T. et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase // Mol. Pharmacol.— 2001.— Vol. 59, N 3.— P. 646—654.
30. Westphal S., Abletshauser C., Luley C. Fluvastatin treatment and withdrawal: effects on endothelial function // Angiology.— 2008.— Vol. 59, N 5.— P. 613—618.

В.А. Чернишов, Л.В. Богун**Синдром відміни статинів: чи існує він?**

Огляд присвячено обговоренню питання існування синдрому відміни статинів. Наведено дані клінічних досліджень, в яких продемонстровано, що припинення статинотерапії в пацієнтів з гострими кардіоваскулярними подіями (гострий коронарний синдром, ішемічний мозковий інсульт, велике хірургічне судинне втручання) асоціюється з погіршенням госпітальних наслідків захворювання. Обговорюються експериментальні дані про механізми, які можуть погіршувати клінічний стан хворих. Підкреслюється необхідність здійснення всіх можливих заходів із забезпечення безперервної статинотерапії в разі виникнення гострої кардіоваскулярної події. Надано поради щодо фармакологічних втручань у пацієнтів, які припинили приймання статинів, у момент виникнення в них гострого судинного стресу.

V.A. Chernyshov, L.V. Bogun**The syndrome to statins' withdrawal: does it exist?**

The review is devoted to discussion of the problem concerning an existence of the syndrome to statins' withdrawal. The data from clinical trials have been presented that demonstrated a worsening of hospital outcomes in patients with acute cardiovascular events (acute coronary syndrome, ischemic stroke, major vascular surgery) who discontinued statins therapy. The experimental data have been discussed, relating to the mechanisms of the worsening of clinical state of patients. The necessity to provide all the possible measures for continuation of statins' therapy in the case of acute cardiovascular event development has been emphasized. The recommendations for the pharmacological interventions for the patients, who discontinued the statins' administration at the moment of the onset of acute vascular stress, have been given.