

## **ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОТЕРАПИИ И ИХ РОЛЬ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ПОЛИМОРБИДНОСТИ**

**Фесенко Э.В.<sup>1</sup>, Поляков В.И.<sup>2</sup>, Прощаев К.И.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> МБУЗ «ГБ № 2», Белгород, Россия (308001, г. Белгород, ул. Губкина, 46), e-mail: [ela-la-alo@mail](mailto:ela-la-alo@mail).

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия, (971100, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3), e-mail: [info@gerontology.ru](mailto:info@gerontology.ru)

<sup>3</sup> НИУ «БелГУ», Белгород, Россия (308015, г. Белгород, ул. Преображенская, 78"б"-26), e-mail: [prashchayeu@yandex.ru](mailto:prashchayeu@yandex.ru).

---

Статины, целенаправленно созданные для гиполипидемического лечения, далеко шагнули за пределы своего первоначального назначения благодаря наличию у них большого числа плеiotропных эффектов. Понятие «плеiotропности» предполагает влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в организме. Помимо липидоснижающих, статины обладают рядом плеiotропных эффектов, таких как влияние на эндотелиальную функцию посредством увеличения выработки оксида азота (NO), противовоспалительный эффект, который осуществляется посредством уменьшения статинами выработки провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, антиишемический и антиоксидантный эффекты. Статины стабилизируют атеросклеротическую бляшку с помощью увеличения содержания в ней коллагена и ингибирования металлопротеиназ. Также терапия статинами влияет на гипертрофию миокарда, фиброз, систему гемостаза. Плеiotропные эффекты статинотерапии включают и иммуносупрессивное действие, предупреждение развития остеопороза посредством увеличения выработки костеобразующего белка фактора 2 роста пролиферации и созревания остеобластов.

Таким образом, плеiotропные эффекты статинотерапии открывают преимущества перед другими липидоснижающими препаратами, поскольку они доступны и могут быть использованы не только в терапии сердечно-сосудистой патологии, но и при других заболеваниях.

---

Ключевые слова: плеiotропный эффект, статины, полиморбидность.

## **PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS THERAPY AND THEIR ROLE IN OVERCOMING POLYMORBIDITY**

**Fesenko E.V., Polyakov V.I., Prashchayeu K.I.**

<sup>1</sup> MBUZ GBN2, Belgorod, Russia, (308001, Belgorod, ul. Gubkin, 46), e-mail: [ela-la-alo@mail](mailto:ela-la-alo@mail).

<sup>2</sup> Sankt Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia (971 100 St. Petersburg, Dynamo etc., 3), e-mail: [info@gerontology.ru](mailto:info@gerontology.ru)

<sup>3</sup> NIU "BSU", Belgorod, Russia, (308015, Belgorod, Transfiguration 78 "B" -26), e-mail: [prashchayeu@yandex.ru](mailto:prashchayeu@yandex.ru).

---

Statins, which were developed for hypolipidemic treatments, are far from the initial purpose own availability and have range of pleiotropic effects. The concept «Pleiotropic» assumes: preparation influence on some targets, starting various biochemical processes in the organism. In addition to their cholesterol-lowering properties, statins exert a number of pleiotropic, vasculoprotective actions that include improvement of endothelial function, increased nitric oxide (NO) bioavailability, inhibition of inflammatory responses by decreasing producing of proinflammatory cytokines and C-reactive protein, anti-ischemic action, antioxidant properties.

Statins can stabilize plaque by increasing the collagen content and inhibiting metalloproteinases. Also, statins can influence on myocardial hypertrophy, fibrosis and potentiality of their cardioprotective activity, on haemocoagulative and haemorheologic hemostasis

Pleiotropic effects of statins therapy include immunosuppressive actions and prevention of osteoporosis progression by production of osteoplastic protide growth 2 factor of bone-forming cells proliferation and maturing.

The pleiotropic effects of statins offer advantages over other available lipid-lowering agents, as they are effective, well tolerated and can provide additional benefits not only in cardiovascular disorders but in other disease states too.

---

Keywords: pleiotropic effect, statins, polymorbidity.

**Введение.** Понятие «плейотропности» предполагает влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в организме; дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной (единственной) мишени.

Далее представлены основные плейотропные эффекты статинов, известные к настоящему времени, которые можно рассматривать как потенциально «наиболее важные» при изучении полиморбидности.

**Целью нашего исследования** явилось изучение плейотропных эффектов статинотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности, а также разработка классификации плейотропных эффектов статинов.

**Материал и методы:** анализ периодической литературы за последние 5 лет, интернет-ресурсы.

## **Результаты и обсуждение**

### **Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия**

В последние годы продемонстрировано положительное действие статинов на функцию эндотелия и жесткость артерий. Статины восстанавливают способность эндотелия к вазодилатации вследствие увеличения выработки эндотелием NO (оксид азота) через механизм усиления экспрессии NO-синтазы. Этот эффект развивается вследствие как липиднормализующего действия статинов, так и независимо от него. Так, посредством активации протеинкиназы В (серин/треонин киназы Акт) непосредственно в эндотелиальных клетках фосфорилирование eNOS (эндотелиальная синтаза NO) вызывает повышение продукции NO при назначении симвастатина. Итогом ингибиции избытка одного из основных блокаторов активации eNOS путем образования гетерокомплекса с этим энзимом – кавеолина-1 является стимуляция продукции NO, что достигается при использовании статинов в очень малых концентрациях (0,01 нмоль), т.е. много меньших, чем необходимо для продукции NO (10 нмоль). Таким образом, это действие аторвастатина можно расценивать как липиднезависимое, иными словами – как проявление плейотропного эффекта.

Одним из главных вазоконстрикторов, синтезируемых непосредственно в эндотелии, является пептид эндотелина-1 (ЕТ-1), содержание которого повышено не только при выраженном атеросклерозе, но и на его ранних стадиях, а также при наличии дисфункции коронарных артерий.

### **Влияние статинов на факторы воспаления**

У больных атеросклерозом происходят определенные клеточные и гуморальные сдвиги. Увеличивается активность цитокинов, белков острой фазы, ростовых факторов, молекул адгезии. Установлено, что основным фактором, инициирующим синтез С-реактивного белка (СРБ) гепатоцитами, являются цитокины, прежде всего интерлейкин-6 (ИЛ-6). Поскольку СРБ, интерлейкины и молекулы адгезии относятся к маркерам воспаления, то снижение их уровня может расцениваться как положительный эффект. Механизм снижения СРБ под влиянием статинов активно изучается в настоящее время. Статины способствуют ослаблению экспрессии семейства интерлейкинов ИЛ-1, обладающих провоспалительной направленностью действия, снижают уровень растворимого протеина (sCD40L), связанного с фактором некроза опухолей TNF-L. Высокий уровень sCD40L ассоциируется с повышенной частотой рецидива сердечно-сосудистых осложнений. Известны также противовоспалительные эффекты статинов, например их влияние на активацию лейкоцитов и снижение уровня СРБ. Показано, что провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли, ухудшающий функцию эндотелия, может быть ингибирован в макрофагах при терапии статинами.

#### **Антиишемическое действие статинов**

Существуют данные в пользу антиишемического действия статинов. Примером защитного, антиишемического действия статинов является тот факт, что назначение высоких доз аторвастатина (80 мг/сут) в пределах временного интервала 24–96 ч после эпизода ОКС снижало риск возникновения таких сердечно-сосудистых событий («конечных точек»), как смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ), внезапная смерть, количество повторяющихся эпизодов острого коронарного синдрома (ОКС), на 16%, что послужило основанием для кооперативных масштабных проектов AZ (Aggrastat-to-zocor), РАЕИТ (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) и PACST (Pravastatin in Acute Coronary Syndromes Trial).

Более того, в экспериментальных моделях на животных (*in vivo*) в подавляющем числе наблюдений перечисленные выше эффекты были получены при использовании таких низких доз статинов, которые не могут повлиять на уровни липидов или не в состоянии вызвать существенной ингибиции ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА) редуктазы. Оценивая этот «разочаровывающий» факт с позиции кардиолога-практика, можно отметить, что именно он свидетельствует о потенциальной возможности статинов вызывать разнообразные плеiotропные эффекты, перспектива использования которых может оказаться чрезвычайно важной.

#### **Антиоксидантный эффект статинов**

Антиоксидантный эффект статинов ассоциируют с редукцией синтеза свободных кислородных радикалов. Это приводит к снижению образования окисленных ЛПНП (липопротеины низкой плотности), а следовательно, замедляет аккумуляцию холестерина в макрофагах, тормозит образование пенных клеток, снижает их цитотоксичность, уменьшает уровень активности воспалительных процессов, что также тормозит атерогенез.

**Влияние терапии статинами  
на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки,  
активацию макрофагов, клеточную пролиферацию и апоптоз**

Нестабильная бляшка, готовая к разрыву и появлению трещин, характеризуется тем, что ее истонченное фиброзно-измененное покрытие («шапка») содержит в себе много липопротеидов, единичные ГМК (гладкомышечные клетки) и чрезмерное количество макрофагов. Последние играют ключевую роль в плане разрушения внеклеточного матрикса бляшки путем или фагоцитоза, или секреции протеолитических энзимов, таких как металлопротеиназы матрикса (ММП). Статины стабилизируют атеросклеротическую бляшку с помощью увеличения содержания в ней коллагена и ингибирования металлопротеиназ. Статины могут влиять на состав бляшки посредством блокирования процесса аккумуляции макрофагов в моноцитах или снижения содержания свободного холестерина (ХС), а также путем уменьшения синтеза мевалоната и его дериватов, ответственных за эстерификацию ХС.

Начальные проявления атеросклероза характеризуются пролиферацией и миграцией ГМК. Этот процесс является патогенетическим, определяющим в плане прогрессирования повреждения сосудов у лиц с постоперационным рестенозированием и окклюзией венозных графтов.

Установлено, что максимальное снижение синтеза ХС в культуре клеток пациентов, леченных флувастатином, наблюдается спустя 1 час после приема лекарства, в то время как максимальный эффект ингибиции пролиферации ГМК – спустя 6 часов, т.е. при малой (не пиковой) концентрации статина в крови. В эксперименте установлено, что липофильные (аторвастатин, симвастатин и ловастатин) и гидрофильные статины (правастатин) по-разному влияют на процессы пролиферации сосудистых ГМК и апоптоз клеток, что может быть связано с их разной способностью проникать в клетку. С этими данными согласуются результаты по конечному действию разных статинов на неоинтимальное утолщение каротидной артерии, обусловленное пролиферацией ГМК у кроликов. В частности, показано, что ловастатин, симвастатин и флувастатин, в отличие от правастатина, обладают антипролиферативным эффектом, а по потенциальной возможности влиять на процесс пролиферации ГМК сильнее других действует церивастатин, менее выражено –

симвастатин, флувастатин и аторвастатин; наименьшим действием обладает правастатин. Описанные плейотропные эффекты статинов в отношении процессов апоптоза и пролиферации клеток могут рассматриваться только как потенциально полезные для кардиологов-практиков, поскольку клинического подтверждения данного действия к настоящему времени нет.

### **Влияние статинов на гипертрофию миокарда**

Во многих экспериментальных работах было показано, что статины могут способствовать регрессу гипертрофии сердца и его фиброза путем воздействия на механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании ремоделирования сердечной мышцы, например воздействием на сигнальные молекулы, осуществляющие контроль за функцией сократительных белков и принимающие участие в процессе ремоделирования сердца посредством влияния на коллаген I, а также на тяжелоцепочечные энзимы фатального миозина, или снижением эффекта накопления внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , связанного с аноксией. Не исключено, что кроме быстрого благоприятного влияния статинов на эндотелиальную дисфункцию коронарных сосудов, тесно связанную с прогнозом течения, при остром коронарном синдроме не последнюю роль в положительном действии больших доз аторвастатина (MIRACL, 2001) играет его кардиопротективный эффект.

### **Статины и гемостаз**

На ранних этапах лечения статинами проявляется их антитромбогенная активность: активация фибринолиза, подавление прокоагуляционной активности крови. Было показано позитивное влияние статинов на показатели гемостаза и вазорегулирующую способность сосудистой стенки у больных нестабильной стенокардией. На фоне терапии аторвастатином наблюдали достоверное снижение агрегации тромбоцитов уже через 2 недели его применения. Отмечено снижение уровня фибриногена на 2–10% на фоне терапии аторвастатином или отсутствие динамики его уровня.

В ряде исследований продемонстрированы положительные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на параметры фибринолиза. На фоне терапии правастатином отмечено снижение уровня PAI-1-антигена на 26–56%. Подобные эффекты описаны для ловастатина, аторвастатина, симвастатина и флувастатина.

### **Статины и васкуляризация атеросклеротической бляшки**

Ангиогенез усиливается в условиях локальной гипоксии тканей, и, вероятно, этот процесс направлен на восстановление кровотока в условиях ишемии. Так, у больных ИБС

(ишемической болезнью сердца) приступы стенокардии стимулируют развитие коллатерального кровоснабжения. С другой стороны, ангиогенез наблюдается и в атеросклеротических бляшках, что оказывает отрицательное действие на течение заболевания. Повышение содержания эндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови отмечается у больных с повышенным содержанием холестерина в крови, независимо от наличия атеросклероза. Флувастатин приводит как к снижению уровня липидов, так и к уменьшению содержания эндотелиального фактора роста сосудов. Факт, что введение эндотелиального фактора роста сосудов животным приводит к ускоренному увеличению размеров атеросклеротических бляшек и увеличению содержания в них макрофагов и эндотелиальных клеток (Celletti F.L., Waugh J.M., 2001). В этом контексте большое значение имеет сообщение о том, что симвастатин подавляет экспрессию этого фактора в коронарных артериях и это действие не зависит от его липидоснижающего эффекта. Другим фактором атерогенеза являются матриксные металлопротеиназы, отвечающие за внеклеточный протеолиз. Флувастатин, симвастатин и церивастатин ингибируют секрецию матриксных металлопротеиназ макрофагов. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирующее влияние статинов на отдельные компоненты процесса ангиогенеза могут проявляться в антиангиогенном действии.

### **Иммуносупрессивное действие статинов**

В связи с быстро возрастающим числом больных ИБС, которым производится операция на сосудах сердца, приобретает большую значимость свойство статинов предотвращать развитие атеросклероза в шунтированных сосудах, а также в артериях трансплантированного сердца. Установлено необычайно быстрое прогрессирование атеросклероза венечных артерий после пересадки сердца реципиентам.

В отношении профилактики переломов костей нижних конечностей и таза у пожилых установлено, что прием симвастатина и ловастатина снижает риск переломов на 45–71%, в том числе у женщин в постменопаузе – на 51%. Это объясняется способностью статинов стимулировать выработку костеобразующего белка фактора 2 роста пролиферации и созревания остеобластов, что не только предупреждает развитие остеопороза, но и способствует формированию костной ткани.

### **Заключение**

Таким образом, наиболее перспективным является дальнейшее более углубленное изучение плеiotропных эффектов статинов и применение их в клинической практике, что может привести к снижению полиморбидности.

По мнению авторов, как один из вариантов можно предложить следующую классификацию плеiotропных эффектов статинов.

### **Плеiotропные эффекты статинов**

1. Влияние на функциональное состояние эндотелия.
2. Влияние статинов на факторы воспаления.
3. Антиишемическое действие статинов.
4. Антиоксидантный эффект статинов.
5. Влияние на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки, активацию макрофагов, клеточную пролиферацию и апоптоз.
6. Влияние статинов на гемостаз.
7. Влияние статинов на ангиогенез.
8. Влияние статинов на гипертрофию миокарда.
9. Эффекты, не доказанные в крупных исследованиях:
  - антиаритмическое действие;
  - замедление прогрессирования болезни Альцгеймера и деменции;
  - иммуносупрессивное действие;
  - профилактика травматизма.

В дальнейшем использование данной классификации позволит более направленно и прицельно изучать плеiotропные эффекты статинов и в будущем применять их в практике.

### **Список литературы**

1. Атрощенко Е.С. Плеiotропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // Медицинские новости. – 2004. – № 3.- С. 59-66.
2. Булдакова Н.Г. Роль статинов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Русский медицинский журнал. Кардиология. – 2008. – № 21. .- С.1449-1452.
3. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Алымов А.А. Место статинов в терапии больных ишемической болезнью сердца // Русский медицинский журнал. Кардиология. Эндокринология. – 2004. – № 9. .- С. 36-42.
4. Никитина Н.М., Ребров А.П. Место статинов в комплексной терапии больных ревматоидным артритом // Consilium Medicum. – 2009. – № 4. .- С. 76-86.
5. Kausik K. Ray, Christopher P. Cannon. The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes. // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. - Vol. 46.- P. 1425-1433

6. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – № 15. – 1767–1772.
7. Sager P.T., Melani L., Lipka L. Effect of coadministration of Ezetimibe and Simvastatin on High-Sensitivity C-Reactive Protein // *Am J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – № 12. – 1414–1418.
8. Schonebeck U., eVaro N., Libby P. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. // *Circulation*. – 2001. – V. 104. – 2266–2268.
9. Vishal Tandon, G Bano, V Khajuria, A Parihar, S Gupta. Pleiotropic effects of statins// *Indian Journal of Pharmacology*.- 2005. – Vol. 37. – № 2. – P.77–85.
10. Wahre T., Yundestat A., Smith C., et al. Increased Expression of Interleukin-1 in Coronary Artery Disease With Downregulatory Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors. // *Circulation*. - 2004. – Vol 109. – № 16. – 1966–1972.

**Рецензенты:**

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации  
Полоцкого государственного университета, г. Новополоцк.

Павлова Т.В., д.м.н.к, профессор, зав. кафедрой патологии, г. Белгород.