

Н.Н. Рыжман, С.Л. Гришаев, Д.В. Черкашин,
Э.В. Гладышева, В.Ю. Филиппов, Г.Г. Кутелев

Влияние аторвастатина на липидный профиль, маркеры иммунного воспаления и клиническое течение сердечной недостаточности у пациентов, страдающих миокардитом

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

Резюме. Рассматривается влияние аторвастатина на иммунную систему и липидный обмен после 24-недельной терапии больных хроническим миокардитом. Установлено, что статины улучшают клиническое течение сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных, страдающих миокардитом: снижают функциональный класс сердечной недостаточности, улучшают систолическую функцию сердца и его аритмогенный потенциал. Несмотря на большое количество противоречивых данных в области использования статинов при сердечной недостаточности, можно 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, что частично может объяснить полученные нами позитивные кардиальные эффекты аторвастатина у больных, страдающих сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Вероятной основой позитивного влияния аторвастатина на морфофункциональные показатели при сердечной недостаточности являются его положительные плейотропные эффекты, ассоциированные со снижением провоспалительных иммунных маркеров и последующим нивелированием негативной нейрогуморальной активации. В качестве дополнительного механизма, обусловившего позитивное влияние аторвастатина на клиническое течение сердечной недостаточности, может рассматриваться фактор сохранности систолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима-А редуктазы, аторвастатин, миокардит, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, иммуноглобулины к кардиомиозину, антитела к миокарду, дислипидемия, тест 6-минутной ходьбы.

Введение. Успешный опыт применения статинов в кардиологии, неоспоримые доказательства их эффективности при ишемической болезни сердца (ИБС) по результатам международных многоцентровых исследований у различных категорий больных заставляют рассматривать различные гипотезы механизмов их положительных эффектов. Наряду с положительным влиянием на липидный профиль механизмы атерогенеза выявлялись и дополнительные плейотропные свойства статинов, обусловленные антиоксидантным, противовоспалительным, мембраностабилизирующим, антиаритмическим и иными эффектами [1].

Известно, что статины обладают противовоспалительным действием как при инфекционно-токсическом, так и при иммунном характере воспаления. Установлено, что чем выше уровень С-реактивного белка (СРБ) – наиболее органочувствительного маркера воспаления, тем выше темп прогрессирования атеросклероза и частота его осложнений. Изучению влияния статинов на уровень СРБ посвящено множество крупных рандомизированных клинических исследований (AFCAPS/ТехСАРS [8], REVERSAL [16], PROVE-IT TIMI-22 [12]). По их результатам, степень снижения СРБ на фоне приёма статинов колеблется от 13 до 50%. Убедительно продемонстрирована корреляция между снижением уровня СРБ и уменьшением

количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Воздействуя на воспалительные процессы в эндотелии и интиме сосудов, статины существенно уменьшают развитие атеросклероза как при стабильном течении ИБС, так и при остром коронарном синдроме [4, 20]. При изучении применения статинов у пациентов, подвергнутых процедуре чрескожного коронарного вмешательства и коронарного стентирования, также получены данные об их положительных эффектах, в том числе обусловленных противовоспалительным действием [7].

За последние годы сфера научных исследований противовоспалительного действия статинов расширилась в смежные с кардиологией области. Так, изучались аспекты их применения при ревматических, пульмонологических заболеваниях, хронических очаговых инфекциях. Получены данные о снижении факторов инфекционного и иммунного воспаления, антиоксидантных эффектах у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, обструктивной патологией лёгких, болезнью Альцгеймера и пародонтозом, на фоне терапии статинами [5, 6]. При этом дизайн и методология исследований предусматривали, что статины назначались больным по своим прямым показаниям – для лечения ИБС, а пародонтоз, другие

воспалительные заболевания были сопутствующей патологией, позволяющей оценить дополнительное противовоспалительное действие статинов. Изучение плейотропных противовоспалительных эффектов статинов у пациентов без наличия хронического или острого коронарных синдромов (при отсутствии официально признанных показаний к назначению) ограничено правилами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), этическими нормами и поэтому подобных исследований недостаточно. В то же время представляется актуальной оценка влияния противовоспалительного, иммуносупрессивного действия статинов при некоронарогенных воспалительных заболеваниях миокарда. Можно считать перспективной задачей возможность применения ингибиторов коэнзима-А редуктазы при миокардитах, если учитывать происходящие иммунно-воспалительные процессы, затрагивающие как сами кардиомиоциты, так и сосудистую стенку.

Заметим, что химическая структура препаратов, предопределяющая их фармакодинамику, обуславливает различия между ними по выраженности влияния на факторы воспаления. Так, липофильные препараты (аторвастатин, симвастатин) более активно воздействуют на выработку противовоспалительных цитокинов (прежде всего интерлейкин-6) в сравнении с гидрофильными (розувастатин, правастатин).

Также представляется актуальным изучение вероятного иммуносупрессивного действия статинов при миокардите на основе оценки их влияния на уровень иммуноглобулинов, антител к миокарду, что обычно не оценивалось в ранее проведенных исследованиях (в основном учитывающих лишь уровень СРБ и другие острофазовые показатели воспаления).

Цель исследования. Оценить влияние противовоспалительного и иммуносупрессивного действия аторвастатина при некоронарогенных воспалительных заболеваниях миокарда.

Материалы и методы. В исследование было включено 52 больных миокардитом – 29 женщин и 23 мужчины в возрасте от 26 лет до 61 года. Сердечная недостаточность (СН) I функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA) [10] 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 предварительный диагноз «миокардит» определялся сочетанием предшествующей инфекции с двумя любыми «большими» критериями или одним «большим» и двумя «малыми» критериями в соответствии с диагностическими критериями миокардитов по NYHA.

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 ^{99}Tc -гексаметилпропиленаминоксидом (ГМПАО), что является характерным признаком воспалительной инфильтрации, а также при изменении магнитно-резонансного сигнала в миокарде после его контрастирования препаратом «Магневист», что означает наличие в мышце сердца воспалительного отека [3]. Выполнение эндомиокардиальной биопсии и детекции вирусных агентов в ткани миокарда не было технически возможным. После включения больных в исследование терапия миокардита стандартизировалась.

По завершении исследования больные группы миокардита получали следующую терапию: 44 (84,6%) человека – блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, 6 (11,5%) – антагонисты рецепторов ангиотензина II, 34 (65,4%) – диуретики, 16 (30,8%) – селективные β 1-адреноблокаторы.

Поскольку часть больных (17 человек) имела гиперхолестеринемию, в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий [11] этой категории пациентов был назначен аторвастатин в суточной дозировке 10–40 мг. Повторное обследование пациентов данной группы проводилось через 6 месяцев.

Для выявления антител к миокарду (АТМ) 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 функции.

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

Для оценки клинических проявлений СН использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева [10] и оценку дистанции 6-минутной ходьбы. Все показатели регистрировались дважды – до и после лечения. Результаты сравнивались с группой контроля (25 человек, больных хроническим миокардитом без нарушений липидного профиля).

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) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) <2,6 ммоль/л. Всем пациентам, не достигшим целевого уровня

ХС ЛПНП через 12 недель терапии статинами, доза аторвастатина была увеличена до 20 мг/сут. К 24-й неделе лечения 12 (70,6%) больных, продолжающих принимать аторвастатин, достигли целевого уровня ХС ЛПНП (табл. 1). Остальным больным доза аторвастатина была увеличена до 40 мг в сутки. В контрольной группе больных хроническим миокардитом (без приема статинов) явления дислипидемии оставались невыраженными.

Таблица 1

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

Показатель	Исходно, n=17	12 недель, n=16	24 недели, n=15
ОХС	6,67±0,59	5,24±0,40	4,85±0,36
ЛПНП	2,60±0,37	2,50±0,26	2,31±0,21
ЛПОНП	1,58±0,15	1,46±0,13	1,42±0,13
ЛПВП	1,30±0,16	1,40±0,13	1,42±0,12
Триглицериды	1,90±0,31	1,60±0,25	1,43±0,19

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

По данным открытого рандомизированного исследования TREAT-TO-TARGET [17], к 28-й неделе терапии аторвастатином в дозе 20 мг в сутки 84% пациентов достигают целевого уровня ХС ЛПНП. По нашим данным, к 24-й неделе лечения у 70,6% больных, получавших аторвастатин, определялся целевой уровень ХС ЛПНП, что статистически не значимо (p=0,07). По всей видимости, различие результатов можно объяснить более низкой стартовой дозой аторвастатина (10 мг/сут) у пациентов в нашем исследовании.

Установлено, что на фоне приема аторвастатина в дозе от 10 до 40 мг/сут в дополнение к стандартизированной терапии имеются значимые (p<0,001)

изменения, связанные с уменьшением выраженности иммунного ответа, такие как снижение уровня 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, по данным холтеровского 24-часового мониторирования, значимо уменьшилось количество желудочковых экстрасистол (в том числе полиморфных) (p=0,02 по критерию знаков) и числа эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий (p=0,02).

Выявлено, что коэффициенты корреляции Спирмена для наиболее значимых показателей между 1-м и 2-м обследованиями и между 1-м обследованием и изменениями в процессе лечения сильные (табл. 3).

До начала лечения статинами у всех пациентов были отмечены повышенные уровни АТМ, особенно IgG к кардиомиозину (рисунок).

Снижение ЦИК при терапии статинами отмечено только через 12 недель. При этом во всех изучаемых группах уровень ЦИК, по сравнению с условно здоровыми лицами, был повышен.

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

До настоящего времени в области использования статинов при СН имеется большое количество противоречивых данных. Несмотря на то, что статины снижают смертность и заболеваемость у пациентов,

Таблица 2

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

Показатель	До лечения	После лечения	Разность
Антитела к миокарду, ед. опт. пл.	508; (8; 31658)	67; (7; 595)	0,13; (0,02; 1,11)
IgG к кардиомиозину, ед. опт. пл.	0,22; (0,11; 0,43)	0,17; (0,10; 0,30)	0,78; (0,63; 0,95)
ЦИК, у. е.	0,1; (0,008; 0,012)	0,006; (0,004; 0,007)	-0,17; (0,01; 0,22)
ФВ ЛЖ %	58,1±9,2	62,2±8,4	1,9±2,7
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	4,97; (0,15; 169)	0,82; (0,10; 7,02)	-6,04; (0,48; 75,9)
Количество полиморфных желудочковых экстрасистол в сутки	0,05; (0,003; 1,29)	0,04; (0,001; 1,12)	-0,76; (0,29; 2,00)
Количество эпизодов фибрилляции предсердий	2,03; (2,0; 1,19)	1,05; (0,24; 1,83)	-1,71; (0,60; 4,84)
Индекс ШОКС, балл	2,2±1,6	1,2±0,8	-1,0±1,1
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	475±67	496±45	20±32

Примечание: ед. опт. пл. – единица оптической плотности; у. е. – условные единицы. Приведены данные только для тех показателей, для которых эти изменения оказались статистически значимыми (0,01–0,001) хотя бы по одному из критериев.

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	2-е обследование	Эффект от лечения
Антитела к миокарду	0,97	-0,96
IgG к кардиомиозину	0,88	-0,72
ЦИК	0,92	-0,76
Систолический размер ЛЖ	0,87	-0,70
ФВ левого желудочка	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

страдающих атеросклерозом, они не улучшают прогноз пациентов, имеющих СН-нФВ.

В большинстве исследований по применению статинов пациенты, страдающие СН, исключались (потому что не установлена возможная эффективность этих препаратов). Два основных исследования (GISS-НF [9] и CORONA) [13], в которых изучалось влияние

статинов при лечении пациентов, страдающих СН, не продемонстрировали каких-либо доказательств эффективности. В то же время, как указывают J.Q. Wang et al. [22], мета-анализ 15 рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что аторвастатин в отличие от розувастатина оказывает благоприятное влияние на функциональные показатели сердца (ФВ ЛЖ) и степень нейрогуморальной активации (уровни мозговых натрийуретических пептидов).

Особый интерес для современной кардиологии представляет проблема лечения пациентов, страдающих СН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (сФВ) [2]. Ассоциация хронической воспалительной кардиопатии и СН-сФВ встречается часто и вызывает дополнительный научный и практический интерес. Назначение ингибиторов коэнзима-А редуктазы в этой подгруппе больных, страдающих хронической СН, не изучалась в сколько-нибудь значимых когортных исследованиях, а перечень препаратов, улучшающих прогноз СН-сФВ ЛЖ, не определен.

Таким образом, нет оснований для начала применения статинов у большинства пациентов, страдающих СН. Вместе с тем следует обсуждать продолжение терапии статинами у пациентов, которые уже получают эти препараты по поводу ИБС или дислипидемии. W.M. Li et al. [15] изучали влияние иммуномодулирующего действия липофильного ингибитора 3-гидрокси-3-метил-глутарилкоэнзима-А редуктазы аторвастатина на экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС II) в миокарде крыс с экспериментальным аутоиммунным миокардитом (ЭАМ). Изучение его терапевтического потенциала в

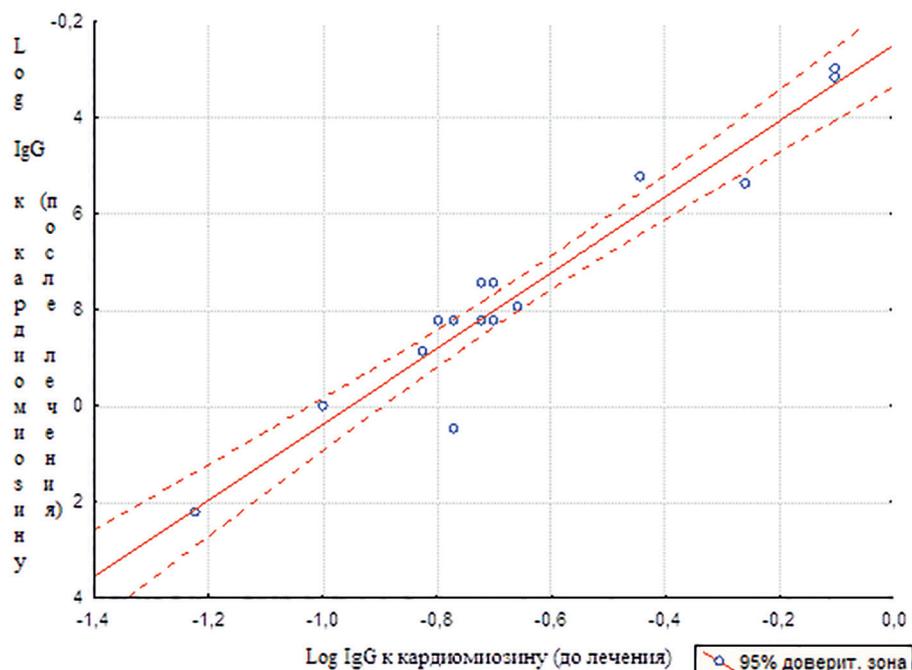


Рис. Кривая корреляционных взаимосвязей между исходными значениями IgG к кардиомиозину и после проведенного лечения у больных, страдающих хроническим миокардитом

отношении миокардита показало, что аторвастатин улучшает сердечную функцию и гистопатологию миокарда при ЭАМ путем индуцирования Th2-смещенных иммунных реакций, и, таким образом, блокада 3-гидрокси-3-метил-глутарилкоэнзима-А редуктазы может быть новой перспективной стратегией лечения аутоиммунных нарушений сердца [14]. Основные механизмы могут быть связаны с понижением регуляции экспрессии антигенов класса МНС II из-за подавления транскрипции матричных рибонуклеиновых кислот в процессах трансляции белков воспаления.

Для изучения влияния аторвастатина на прогрессирование механизмов воспаления и основные электрофизиологические изменения в кардиомиоцитах при миокардите Q. Tang et al. [19] использовали животную модель ЭАМ. Было продемонстрировано, что лечение аторвастатином ослабляет воспалительную инфильтрацию и подавляет повышение уровня фактора некроза опухоли-альфа и γ -интерферона в сердце мыши при ЭАМ. Применение аторвастатина значительно ослабляет силу выходящих калиевых ионных токов в кардиомиоцитах. Результаты исследования показали, что аторвастатин замедляет прогрессирование ЭАМ за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов. Он оказывает антиаритмическое действие, избирательно влияя на активность ионных каналов кардиомиоцитов и, следовательно, улучшает процессы реполяризации миокарда.

K. Watanabe et al. [23] оценивали антифиброзный потенциал аторвастатина и изучали механизм, связанный с его применением. О действии аторвастатина в развитии фиброза сердца судили в первую очередь. Авторы установили, что аторвастатин при 4-недельном применении оказывает антифибротическое действие, восстанавливая уровни TGF- β 1, miR-143-3p, p-Smad2 и коллагенов. Однако механизм действия аторвастатина в ослаблении сердечной гипертрофии и профилактики СН остается не до конца ясным.

Таким образом, несмотря на большое количество противоречивых данных в области использования статинов при СН, можно задуматься о возможном влиянии молекулярных отличий статинов на их фармакологические и плеiotропные эффекты. В частности, аторвастатин, обладающий липофильными свойствами, способен проникать в кардиомиоциты в отличие от гидрофильного розувастатина, что частично может объяснить полученные нами позитивные кардиальные эффекты аторвастатина у больных, страдающих СН-сФВ [18, 21].

Выводы

1. Применение аторвастатина в суточной дозе от 10 до 40 мг в комплексной терапии больных СН-сФВ и у страдающих миокардитом ведет к снижению факторов иммунного воспаления, сопровождается положительной динамикой морфофункциональных показателей сердца при эхокардиографии, снижением эктопической активности и улучшением клинической симптоматики.

2. Вероятной основой позитивного влияния аторвастатина на морфофункциональные показатели сердца и клиническое течение СН являются позитивные плеiotропные эффекты ингибиторов коэнзима-А редуктазы, ассоциированные со снижением провоспалительных иммунных маркеров и последующим нивелированием негативной нейрогуморальной активности.

3. Дополнительным механизмом, обусловившим позитивное влияние аторвастатина на течение СН, может рассматриваться фактор сохранности систолической функции левого желудочка.

Литература

1. Аронов, Д.М. Плеiotропные эффекты статинов / Д.М. Аронов // Кардиология. – 2008. – № 8 (48). – С. 60–68.
2. Гришаев, С.Л. Влияние терапии аторвастатином на клиническое течение хронической сердечной недостаточности неишемического генеза / С.Л. Гришаев [и др.] // Вестн. СПбГУ. – Сер. 11. Медицина. – 2016. – Вып. 4. – С. 15–25.
3. Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей: практическое руководство / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. – Томск: STT, 2004. – 394 с.
4. Олейников, В.Э. Влияние аторвастатина на важнейшие механизмы аритмогенеза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В.Э. Олейников [и др.] // Росс. кардиол. журн. – 2019. – № 7 (24). – С. 83–90.
5. Петрова, Т.Г. Влияние длительного приема статинов на течение воспалительных заболеваний пародонта у больных ишемической болезнью сердца / Т.Г. Петрова [и др.] // Пародонтология. – 2019. – № 1 (24). – С. 88–90.
6. Шолкова, М.В. Плеiotропные эффекты аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: влияние на показатели оксидативного стресса / М.В. Шолкова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 1 (59). – С. 20–24.
7. Щинова, А.М. Снижение концентрации С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом, на фоне высокоинтенсивной терапии статинами перед коронарным стентированием: возможная связь с последующим прогрессированием атеросклероза / А.М. Щинова [и др.] // Терапевт. архив. – 2019. – № 9 (91). – С. 10–15.
8. Downs, J.R. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin / J.R. Downs [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2001. – № 87 (9). – P. 1074–1079.
9. 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.
10. Guidelines ESC 2016 for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)) // Russ. J. Cardiol. – 2017. – № 1 (141). – P. 7–81.
11. Guidelines ESC/EAS 2019 for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur. Heart J. – 2020. – № 41 (1). – P. 111–188.
12. Kausik, K. Early and Late Benefits of High-Dose Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndromes. Results From the PROVE-IT TIMI-22 Trial / K. Kausik [et al.] // JACC. – 2005. – Vol. 46, № 8. – P. 1405–1410.
13. 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.
14. Lazzarini, P.E. Statins as a New Therapeutic Perspective in Myocarditis and Postmyocarditis Dilated Cardiomyopathy. /

- P.E. Lazzarini [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2013. – № 27. – P. 365–369.
15. Li, W.M. Immunoregulatory effects of atorvastatin on experimental autoimmune myocarditis in Lewis rats. / W.M. Li [et al.] // Immunol. Cell Biol. – 2006. – № 84 (3). – P. 274–80.
16. Nissen, S.E. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial / S.E. Nissen // Am. J. Cardiol. – 2005 – Sep 5; 96 (5A). – P. 61–68.
17. 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.
18. 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.
19. Tang, Q. Antiarrhythmic effect of atorvastatin on autoimmune myocarditis is mediated by improving myocardial repolarization. / Q. Tang [et al.] // Life Sci. – 2007. – № 80 (7). – P. 601–608.
20. Tousoulis, D. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. / D. Tousoulis [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – № 22. – P. 1723–1732.
21. 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.
22. Wang, J. Q. Long-term clinical outcomes of statin use for chronic heart failure: a meta-analysis of 15 prospective studies / J.Q. Wang [et al.] // Heart Lung Circ. – 2014. – Vol. 23 (2). – P. 105–113.
23. Watanabe, K. Regulation of inflammation and myocardial fibrosis in experimental autoimmune myocarditis. / K. Watanabe [et al.] // Inflamm. Allerg. Drug Targets. – 2011. – № 10 (3). – P. 218–225.

N.N. Ryzhman, S.L. Grishaev, D.V. Cherkashin, E.V. Gladysheva, V.Yu. Filippov, G.G. Kutelev

Effect of atorvastatin on the lipid profile, markers of immune inflammation and symptomatic severity of heart failure in patients with myocarditis

Abstract. *The effect of atorvastatin on the immune system and lipid metabolism after 24-week treatment of patients with chronic myocarditis is considered. Statins have been found to improve the clinical course of heart failure with a preserved ejection fraction in patients with myocarditis: they reduce the functional class of heart failure, improve the systolic function of the heart and its arrhythmogenic potential. Despite the large amount of conflicting data in the field of statin use in heart failure, one can think about the possible influence of molecular differences in statins on their pharmacological and pleiotropic effects. In particular, atorvastatin, which has lipophilic properties, is able to penetrate cardiomyocytes in contrast to hydrophilic rosuvastatin, which may partially explain the positive cardiac effects of atorvastatin in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. The probable basis for the positive effect of atorvastatin on morphofunctional parameters in heart failure is its positive pleiotropic effects associated with a decrease in pro-inflammatory immune markers and subsequent leveling of negative neurohumoral activation. An additional mechanism that caused the positive effect of atorvastatin on the clinical course of heart failure can be considered a factor of preservation of systolic function of the left ventricle.*

Key words: *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase inhibitors, atorvastatin, myocarditis, heart failure with preserved ejection fraction, cardiomyosin immunoglobulins, myocardial antibodies, dyslipidemia, 6-minute walk test.*

Контактный телефон: +7-921-955-68-84; e-mail: vmeda-nio@mil.ru