



Суджаева О.А., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории кардиологической реабилитации РНПЦ «Кардиология», Минск

Место розувастатина в лечении дислипидемии на разных этапах сердечно-сосудистого континуума с клинической точки зрения

Sujayeva V.A.

Republican Scientific Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

Place of Rosuvastatin in dyslipidemia treatment at different stages of a cardiovascular continuum from the clinical point of view

Резюме. Представлена история создания статинов и обзор исследований, посвященных относительно новому статину – розувастатину. Описаны возможности использования розувастатина для первичной и вторичной профилактики ИБС, а также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, пожилых и имеющих сахарный диабет. Проанализированы возможности назначения розувастатина с учетом Рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемии 2011 г., а также Рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2012 г.

Ключевые слова: розувастатин, первичная профилактика ИБС, вторичная профилактика ИБС, дислипидемия, общий холестерин, липопротеины низкой плотности.

Summary. The statins creation history is given in article. The review of the trials devoted to quite new statin – rosuvastatin is also carried out. Author paid attention on rosuvastatin using either for primary or for secondary prevention of cardiovascular diseases. Possibilities of rosuvastatin are separately shined at such discussible for appointment categories of patients, as persons with chronic heart failure, elderly and persons with diabetes. It is analyzed opportunities rosuvastatin taking into account the newest European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) and also ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidemias 2012.

Keywords: rosuvastatin, primary prevention of cardiovascular diseases, secondary prevention of cardiovascular diseases, dyslipidemia, total cholesterol, low density lipoproteins.

Интерес к возможности снижения уровня общего холестерина (ОХ) с помощью лекарственных препаратов появился в середине XX века. Наряду с апо-

логетами данного направления, настроенными оптимистично, было немало и скептиков. Последние отмечали, что холестерин необходим для строительства клеточных мем-

бран, синтеза стероидных гормонов и желчных кислот. Соответственно, длительный прием препаратов, блокирующих синтез холестерина, неизбежно приведет к развитию побочных эффектов со стороны вышеотмеченных органов и систем. Такова была суть высказываний Jean Cottet в 50-е годы [28].

В 1976 г. Akira Endo опубликовал результаты исследования одного из продуктов жизнедеятельности плесневого грибка *Penicillium citrinum* – мевастатина, обладающего способностью снижать уровень ОХ и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [28]. Мевастатины не нашли клинического применения, но стали прототипами статинов. В 1987 г. первый статин (ловастатин) зарегистрирован в США для клинического применения.

Успех статинов был молниеносный. В Европе с 1987 по 2002 г. ежегодно выписка статинов увеличивается на 31%. Статины в буквальном смысле совершили революцию в липидологии и заслуженно признаны самыми эффективными средствами вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. Как отметил W.C. Roberts, «статины для атеросклероза – то же, чем был пенициллин для инфекционных болезней».

В конце XX века статины были изучены достаточно хорошо, однако высокая стоимость ограничивала их

использование в странах постсоветского пространства, в том числе в Республике Беларусь. Ситуация кардинально изменилась: сейчас статины широко представлены на фармацевтическом рынке Беларуси и перед клиницистами становится вопрос о том, какой препарат из этой группы предпочесть. Появление статинов-генериков сделало выбор еще более сложным. Согласно образному выражению Graham Jackson, мир стоит на пороге «великой войны между статинами».

Существенно препятствуют широкому назначению и постоянному приему статинов сложившиеся годами стереотипы не только у пациентов, но и у врачей. Статины не купируют (подобно нитроглицерину) приступы стенокардии, не способствуют (подобно мочегонным) уменьшению одышки, не влияют (подобно гипотензивным средствам) на уровень артериального давления (АД). Поэтому, не ощущая непосредственного действия после приема нового препарата, пациенты зачастую просто отказываются принимать еще одно лекарство.

Данная ситуация имеет место во всем мире. В рандомизированном исследовании, проведенном в Южной Каролине, из 1158 пациентов, которым был показан прием статинов, случайным методом было выбрано 98 человек. Через 12 недель при телефонном опросе установлено,

что 75% из 98 отобранных пациентов не принимали предписанные статины. Пациенты называли различные причины, по которым они не принимали препараты. Наиболее распространенными были следующие. Общее беспокойство по поводу приема нового лекарства назвали 63% респондентов, страх развития побочных эффектов – 53%, изменить стиль жизни (питание, физическая активность) вместо приема лекарств предпочли 63% опрошенных [18].

У врачей наиболее важным сдерживающим моментом к назначению статинов даже тогда, когда есть показания, является вероятность развития побочных эффектов (в первую очередь со стороны печени), неблагоприятного лекарственного взаимодействия, а также канцерофобия.

О возможном канцерогенном действии статинов много говорится в средствах массовой информации, однако какая-либо научно обоснованная доказательная база отсутствует. У истоков мифа о канцерогенности статинов, по-видимому, находится исследование с компактином, которое проводилось в 1980-е годы параллельно с исследованиями мевастатина. Компактин отличался от мевастатина всего по одному атому углерода. В 1980 г. японский исследователь R. Vagelos компании Merck внезапно прекратил работу с компактином без официальных объяснений. По слухам, компания

обнаружила у собак, принимавших длительно компактин в больших дозах, лимфомы кишечника. Ситуация была проанализирована Sankyo et al. В исследованиях у собак использовалась астрономическая доза компактина – 200 мг/кг в сутки, в то время как Sudo и Endo к этому времени уже доказали, что даже при сильно выраженной гиперхолестеринемии достаточно дозы менее 1 мг/кг в сутки [28].

Уже более чем 30-летний опыт использования статинов позволяет утверждать, что ни у животных, ни у людей статины не вызывают доказанного канцерогенного действия. Кроме того, установлено, что и сам факт снижения уровня холестерина также не способствует увеличению числа опухолей.

Розувастатин находится под наиболее пристальным вниманием FDA США по вопросам безопасности, поскольку он был первым статином, зарегистрированным в США после удаления с рынка синтетического статина липобая в августе 2001 г. из-за повышенного риска развития миопатий и фатального рабдомиолиза. Эксперты FDA затребовали данные о безопасности использования розувастатина у 12 тыс. пациентов, что в 2 раза больше, чем требовалось для регистрации других гиполипидемических препаратов.

По данным электронной системы регистрации побочных эффектов

Таблица. Сравнительная характеристика статинов

Препарат	Происхождение	Метаболизм системой Р450	Путь выведения	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч
Ловастатин	Натуральный	Да	Почки/печень	5	3
Симвастатин	Полусинтетический	Да	Почки/печень	5	2
Флувастатин	Синтетический	Нет	>печень	24	капсулы – 2–3, таблетки ретард – 7
Правастатин	Полусинтетический	Нет	Почки/печень	17	1,3–2,7
Аторвастатин	Синтетический	Да	>печень	14	14
Розувастатин	Синтетический	Нет	Почки/печень	20	19

FDA, в период с ноября 1997 г. до 31 декабря 2004 г. рабдомиолиз составил 5% от всех зарегистрированных побочных эффектов для аторвастатина, 4% – для правастатина, 10% – для ловастатина, 7% – для флувастатина и всего 4% – для розувастатина. Частота повышения активности трансаминаз печени больше 3 раз от верхней границы нормы для розувастатина не превышает 1 на 1000 леченных пациентов [8].

При изучении безопасности розувастатина отдельное внимание было уделено лицам, у которых отмечалось очень выраженное снижение ЛПНП (таких пациентов оказалось 880, у них уровень ЛПНП <1,3 ммоль/л). В этой группе частота развития побочных эффектов оказалась даже ниже, чем у всех остальных пациентов, получавших розувастатин [1].

В чем же принципиальное отличие розувастатина от других препа-

ратов этой группы? Розувастатин – синтетический статин III генерации (таблица) [4].

Выраженный гиполипидемический эффект розувастатина связан с его очень продолжительным периодом полувыведения – 19 часов, что позволяет розувастатину наиболее длительно блокировать активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Еще одно принципиальное отличие розувастатина – способность влиять на содержание ЛПВП путем активации синтеза аполипопротеина А на 5–15% в зависимости от дозы [4].

В 2013 г. в Беларуси зарегистрирован генерический препарат розувастатина – **Мертенил** производства **ОАО «Гёдеон Рихтер», Венгрия**. Появление генерических препаратов на рынке делает более доступной возможность современной, быстрой и эффективной коррекции дислипидемии.

Учитывая накопленные данные, можно выделить **три уровня «тера-**

пептического каскада» действия статинов [2].

I уровень: быстрые эффекты, время проявления – от 1 дня до 4 месяцев от начала приема. В такие ранние сроки статины способствуют улучшению гемостаза, оказывают противовоспалительное действие и способствуют улучшению эндотелиальной функции.

Улучшение гемостазиологических показателей реализуется за счет снижения содержания фибриногена, уменьшения тромбоцитоза, а также подавления агрегации тромбоцитов. Кроме того, статины оказывают прямое влияние на локальный фибринолитический баланс, способствуют уменьшению отложения тромбогенных масс [7].

Улучшение эндотелиальной функции на фоне приема статинов достигается за счет повышения продукции эндотелийрелаксирующего фактора – оксида азота (NO), влияния на содержание NO-синтазы, а также за счет подавления синтеза эндотелина-1 [7].

Мевалонат, на обмен которого влияют статины, является не только субстратом синтеза холестерина, но и предшественником нестероидных изопреноидов. С этим связано противовоспалительное действие статинов (доказано, что на фоне их приема снижается активность провоспалительных цитокинов, например туморнекротизирующего фак-

тора альфа [7], С-реактивного белка (СРБ) – одного из ведущих предикторов неблагоприятных исходов при острых коронарных синдромах (ОКС)) и необходимость раннего их назначения. Кроме того, противовоспалительные эффекты статинов клинически приводят к снижению температуры в атеросклеротической бляшке и, как следствие, к ее стабилизации [7].

При обследовании 889 пациентов, начавших прием статинов с первых часов развития инфаркта миокарда (ИМ), было установлено, что уже на 5-й день выживаемость получавших статины стала выше, особенно у лиц с высоким уровнем СРБ [7].

Barclay L. et al. (2005) проанализировали данные 174635 пациентов, госпитализированных в связи с острым ИМ в 1230 медицинских центра США в период с 2000 по 2002 г. У пациентов, постоянно принимавших статины, летальность составила 5,3%, а у не получавших статины – 15,4%. Причем при назначении статинов в первые 24 часа от момента развития ИМ летальность была минимальной – 4,0%. Самый высокий показатель летальности выявлен в группе пациентов, прекративших прием статинов в стационаре, – 16,5%. У пациентов, принимавших статины, ранние осложнения (кардиогенный шок, аритмии, разрыв миокарда) развивались существенно реже [11].

II уровень «терапевтического каскада» – развитие морфофункциональных изменений, предотвращение прогрессирования и/или регресса имеющихся атеросклеротических изменений. Для проявления II уровня «терапевтического каскада» необходим прием статинов на протяжении многих месяцев. Клинически данные эффекты проявляются снижением потребности в госпитализации, операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ).

III уровень «терапевтического каскада» – влияние на «твердые» конечные точки, т.е. снижение сердечно-сосудистой и общей смертности и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Данные эффекты проявляются через годы постоянной терапии статинами.

Накопленные данные позволяют говорить и о **IV уровне** «терапевтического каскада» действия статинов, а именно об их благоприятном влиянии на некардиальную патологию. К таким эффектам можно отнести уменьшение остеопороза и частоты переломов костей у пожилых пациентов, уменьшение насыщения желчи холестерином и даже растворение холестериновых камней, снижение риска развития депрессии, положительный эффект при лечении ревматоидного артрита, клинической эффективности при демиелинизирующих заболеваниях и т.д. [3].

К моменту появления на рынке розувастатина было накоплено достаточно клинических данных о положительном «класс-эффекте» статинов. Поэтому первые клинические исследования розувастатина были посвящены его сравнительной эффективности по отношению к другим статинам. Самое цитируемое из этих исследований – «Stellar» [19]. В нем сравнивались эффекты разных доз розувастатина (10–80 мг), аторвастатина (10–80 мг), симвастатина (10–80 мг) и правастатина (10–40 мг). В стартовой дозе 10 мг розувастатин более эффективно снижал уровень ЛПНП, который является валидированным показателем сравнительной эффективности статинов по влиянию на общую смертность, чем 10–20 мг аторвастатина, 10–80 мг симвастатина и 10–40 мг правастатина. В исследовании сделан вывод, что 10 мг розувастатина эквивалентно 30 мг аторвастатина по влиянию на ЛПНП [19].

В сравнительном исследовании «Mercury I» гиполипидемическая эффективность различных статинов оценивалась по доле лиц, достигших целевого значения ЛПНП менее 3,0 ммоль/л согласно Европейским критериям 2003 г. и общепринятым критериям, изложенным в National Cholesterol education Program (NCEP) (adult Treatment Panel III) [14]. К 16-й неделе лечения эта

цель была достигнута у 86% пациентов, получавших розувастатин в стартовой дозе 10 мг; у 80% лиц, принимавших 10 мг аторвастатина; у 72% пациентов, принимавших 20 мг симвастатина; и у 66% принимавших 40 мг правастатина. Ни в одном случае у принимавших розувастатин не были зарегистрированы миопатия и повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), потребовавшие отмены препарата [26].

Для розувастатина уже имеются убедительные доказательства действия на всех 4 уровнях «терапевтического каскада», поскольку он масштабно изучен в проекте «Galaxy», включавшем 29 исследований у 170 тыс. пациентов [27]. Включение в программу такого большого числа пациентов позволило объективизировать частоту развития побочных эффектов и научно обоснованно доказать безопасность приема розувастатина. Так, 11 марта 2005 г. распространен официальный ответ комитета FDA на петицию граждан США по поводу безопасности розувастатина. В нем сообщается, что препарат не вызывает повышенного риска миопатии, повышенного риска развития увеличения АЛТ и ухудшения функции почек по сравнению с другими статинами.

Кроме хорошей переносимости и высокой безопасности, в исследованиях «Aries», «Comets», «Discovery»,

«Explorer», «Mercuri I-II», «Orbital», «Pulsar», «Stellar» и др. доказано влияние розувастатина на маркеры воспаления [10, 12, 19, 26].

В исследовании «Andromeda» у лиц с сахарным диабетом (СД) доказано, что прием 10 мг розувастатина способствует более выраженному снижению уровня высокочувствительного СРБ, чем у принимавших 10 мг аторвастатина. Существенная разница в снижении уровня высокочувствительного СРБ при приеме 10 мг розувастатина в сравнении с 10 мг аторвастатина выявлена уже через 8 недель приема препарата и сохранялась как минимум на протяжении 16 недель. Переносимость как розувастатина, так и аторвастатина была хорошей: отмены препаратов из-за развития побочных эффектов не потребовалось [9].

Регресс атеросклероза под влиянием розувастатина доказан в исследованиях «Meteor», «Orion», «Asteroid» и «Saturn».

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании «Meteor» установлено, что у лиц без ишемической болезни сердца (ИБС) с низким риском (<10% по Фрамингемской шкале), принимавших 10 мг розувастатина, в течение 2 лет наблюдается уменьшение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) брахиоцефаль-

ных артерий (БЦА) на 0,0014 мм в год. В то же время у принимавших плацебо выявлено увеличение ТИМ на 0,131 мм в год. Повышение АЛТ зарегистрировано у 0,6% лиц, принимавших розувастатин, и у 0,4% – принимавших плацебо ($p > 0,05$), повышение кратинфосфокиназы (КФК) – у 0,1 и 0,7% соответственно ($p > 0,05$), протеинурия выявлена у 0,3 и 0,4% обследованных, $p > 0,05$. Случаев гепатита, рабдомиолиза и почечной недостаточности не выявлено [13].

В исследовании «Asteroid» с использованием внутрисосудистого УЗИ коронарных артерий было доказано, что при приеме 40 мг розувастатина у 78% пациентов наблюдалось уменьшение абсолютного размера уже имевшейся атеросклеротической бляшки. При этом не было зарегистрировано случаев повышения уровня АЛТ, клинически значимых миопатий или рабдомиолиза [22].

По данным ядерно-магнитной резонансной томографии, 24-месячный прием розувастатина в дозе 5–40 мг способствует уменьшению размера атеросклеротических бляшек и в сонных артериях, что было продемонстрировано в исследовании «Orion» [29].

Возможность использования розувастатина для снижения сердечно-сосудистой и общей смертности изучалась в исследованиях «C corona»,

«Aurora», «Jupiter», причем у нетрадиционных для терапии статинами категории пациентов.

Исследование «C corona» проводилось у самой дискутабельной категории пациентов – **у лиц пожилого возраста** (в среднем 73 года) с тяжелой (III–IV функциональный класс по NYHA) ХСН ишемической этиологии. При этом в исследование не включались пациенты, у которых уже были общепринятые показания для назначения статинов. У принимавших розувастатин отмечалось меньшее число госпитализаций по всем причинам на фоне недостоверного (на 16%, $p = 0,05$) уменьшения числа фатальных и нефатальных ИМ и инсультов [20].

Не менее нетрадиционным в плане выбора контингента пациентов было исследование «Aurora», где изучались эффективность и безопасность приема 10 мг розувастатина **у лиц с хронической почечной недостаточностью** (ХПН), находящихся на регулярном гемодиализе [16, 17]. И хотя на фоне приема розувастатина смертность не уменьшилась, у всех пациентов с таким тяжелым нарушением почечной функции отмечалась хорошая переносимость препарата: частота развития побочных эффектов была сопоставима с таковой у принимавших плацебо.

В исследовании «Jupiter» изучалась возможность использования 20 мг розувастатина для снижения

риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у лиц низкого риска. Менее чем через 2 года приема розувастатина отмечалось уменьшение общей смертности на 20% в сравнении с группой плацебо [25].

Все исследования программы «Galaxy» проводились с препаратом розувастатина – лекарственным средством «Крестор» (Astra Zeneca). С учетом появления на рынке генерических препаратов всегда встает вопрос об оценке их эффективности в сравнении с оригинальным лекарственным средством. Валидированный суррогатный критерий эффективности для статинов – влияние на ЛПНП [7].

В 2012 г. в Беларуси проведено исследование по оценке эффективности и безопасности лекарственного средства «Мертенил» производства ОАО «Гедеон Рихтер» по сравнению с лекарственным средством «Крестор» у пациентов с первичной гиперлипидемией [6]. Установлено, что при постоянном приеме Мертенила в дозе 10 мг в течение 12 недель и Крестора в такой же дозе снижение содержания ЛПНП имеет место у 46,7 и 42,6% пациентов соответственно ($p > 0,05$). Через 12 недель лечения в группе Мертенила целевого уровня ЛПНП достигли 82% леченных, в группе Крестора – 71% ($p > 0,05$). Таким образом, у пациентов с первичной гиперхолесте-

ринемией при 12-недельном приеме лекарственное средство «Мертенил» в суточной дозе 10 мг по клинико-лабораторной эффективности сопоставимо с оригинальным лекарственным средством «Крестор». Побочных реакций со стороны лабораторных показателей (повышение уровня АСТ, КФК) не зарегистрировано ни в группе Мертенила, ни в группе Крестора. Ни один из пациентов не прекратил приема по причинам, связанным с безопасностью терапии исследуемыми препаратами [6].

О наличии IV уровня «терапевтического каскада» действия у розувастатина свидетельствует выявленное уменьшение риска развития венозных тромбозов на 43% ($p = 0,007$) в сравнении с группой плацебо, при этом риск тромбоза глубоких вен был на 55% ниже, а риск тромбоза легочной артерии на 23% ниже, чем у принимавших плацебо.

Об этом же свидетельствуют также результаты дополнительного анализа исследования GISSI-HF [5]. Розувастатин по сравнению с плацебо снижает, хотя и незначительно, частоту развития фибрилляции предсердий (ФП) с 16 до 14% у пациентов с ХСН. После многомерного анализа с учетом различных факторов-поправок разница стала статистически значимой в пользу розувастатина. Механизм данного эффекта статинов изучен недоста-

точно. Предполагается, что статины могут уменьшить фиброз предсердий и, таким образом, снизить ФП.

Лечение статинами способствует не только снижению уровня ЛПНП и риска развития ИБС и ее осложнений, но и существенно влияет на бюджет системы здравоохранения в целом. В США провели сравнение эффективности затрат на лечение розувастатином, аторвастатином, правастатином и симвастатином для снижения уровня ЛПНП и достижения цели лечения по NCEP III на основании данных исследования «Stelar». Розувастатин оказался наиболее экономически выгодным статином [19].

Таким образом, накоплено достаточно данных о механизмах действия статинов, возможности развития побочных эффектов, а также о несомненной эффективности статинов как для вторичной, для и для первичной профилактики ССЗ и их осложнений. Результатом этого многолетнего труда стали новые Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с дислипидемией (2012) [23], а также Рекомендации ESC по сердечно-сосудистой профилактике [24]. Последний документ – уникальный в своем роде, потому что над его созданием впервые работали представители четырех ассоциаций и четырех рабочих групп ESC: Европейская ассоциация по эхокардиографии

(ЭхоКГ), Европейская ассоциация по ЧКВ, Европейская ассоциация сердечного ритма, Ассоциация по сердечной недостаточности, а также Рабочая группа по неотложной помощи при острых кардиологических состояниях, Рабочая группа по сердечно-сосудистой фармакологии и лекарственной терапии, Рабочая группа по артериальной гипертензии и Рабочая группа сердца. Данный документ имеет существенные отличия от предыдущего, изданного в 2007 г. Значительно больше уделено внимания новым научным знаниям, а также необходимости использования шкал и систем градаций, разработанных ESC с учетом принципов медицины, основанной на доказательствах. Определены контингенты пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от проведения профилактических мероприятий.

Согласно Рекомендациям ESC по профилактике 2012 г., уровень АД и ОХ является краеугольным при оценке риска развития смерти от ССЗ в течение 10 лет по шкале SCORE. Также необходимо учитывать курение, пол и возраст. Лица, имеющие по шкале SCORE суммарный риск смерти <1%, относятся к группе низкого риска, от 1 до 4% – умеренного риска, 5–9% – высокого риска и ≥10% – очень высокого риска [23].

Существует группа факторов, повышающих риск смерти от ССЗ даже при наличии индивидуального

невысокого риска по шкале SCORE. Например, страны, в которых смертность от ССЗ и СД среди лиц 45–74 лет менее чем 220 на 100 тыс. среди мужчин и менее 160 на 100 тыс. среди женщин, относят к странам низкого риска и там рекомендован к использованию вариант шкалы SCORE для стран низкого риска ССЗ. Сейчас в данную категорию входит 21 европейская страна [23].

Большинство стран бывшего СССР, включая Беларусь, имеют очень высокий риск смерти от ССЗ: смертность превышает 500 на 100 тыс. – у мужчин и более 250 на 100 тыс. – у женщин. Для таких стран рекомендовано использовать специальную шкалу риска SCORE для стран высокого риска ССЗ [23]. Жители сопоставимого пола и возраста, проживающие в странах высокого риска, при равных с проживающими в странах низкого риска уровнях систолического АД и ОХ имеют существенно менее благоприятный прогноз. Фактически в Беларуси большинство лиц мужского пола ≥ 55 лет и женского пола ≥ 60 лет имеют как минимум умеренный риск смерти от ССЗ даже при нормальном уровне АД и ОХ, и у них обязательно должна проводиться профилактика.

Дополнительными способствующими повышению риска смерти ССЗ факторами являются очень низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), высокий уровень

триглицеридов (ТГ), фибриногена, аполипопротеинов В и липопротеина А, особенно в комбинации с семейной гиперхолестеринемией, а также повышенный уровень высокочувствительного СРБ [23].

В Европейских рекомендациях по лечению дислипидемии 2011 г. отмечено, что ориентироваться на уровень ОХ можно для оценки общего сердечно-сосудистого риска, используя шкалу SCORE. Однако для клинической оценки эффективности проводимой гиполипидемической терапии целесообразно ориентироваться на уровень ЛПНП [24]. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что снижение уровня ЛПНП на каждые 1 ммоль/л ассоциируется со снижением смертности от ССЗ на 20–25% [23].

У пациентов с очень высоким риском смерти от ССЗ (с уже установленным диагнозом, имеющие СД 2 типа или СД 1 типа в совокупности с поражением органов, а также пациенты с умеренной и тяжелой ХПН и/или имеющие риск по SCORE $\geq 10\%$) рекомендуется достижение уровня ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л [24].

У пациентов с высоким риском смерти от ССЗ (очень выраженный хотя бы один фактор риска, риск по SCORE $\geq 5\%$, но $< 10\%$) цель при коррекции дислипидемии – достижение значения ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л.

У пациентов с умеренным риском смерти от ССЗ (SCORE >1, но <5%) целевой уровень ЛПНП <3,0 ммоль/л [24].

Когда и кому нужно начинать гиполипидемическую терапию? Как мониторировать эффекты от проводимого лечения и возможные побочные эффекты?

Препаратами первой линии являются статины. Их назначают до максимально изученных или максимально переносимых доз, вплоть до получения целевого уровня ЛПНП (класс I, уровень А с позиции медицины, основанной на доказательствах).

Все остальные группы гиполипидемических препаратов и их комбинации имеют существенно меньший уровень доказанности согласно принципам медицины, основанной на доказательствах. Так, в случае непереносимости статинов могут быть назначены секвестранты желчных кислот (СЖК) или никотиновая кислота (класс IIa, уровень А). Ингибиторы абсорбции холестерина самостоятельно или в комбинации с СЖК или никотиновой кислотой могут быть назначены при непереносимости статинов (класс IIb, уровень С). Если на фоне приема статинов целевые значения ЛПНП не достигнуты, может быть назначена комбинация статинов и СЖК, или никотиновой кислоты, или ингибиторов абсорбции холестерина (класс IIb, уровень С).

Начинать прием статинов необходимо после как минимум 2-кратного определения липидного спектра крови с интервалом 1–12 недель. В это время необходимо исключить другие клинические состояния, сопровождающиеся дислипидемией, исключить наследственную гиперхолестеринемию, провести немедикаментозную коррекцию образа жизни (оптимизировать питание, режим физических нагрузок, исключить курение). Планомерно контролировать липидный спектр на фоне приема статинов нужно через 8 ± 4 недели после начала приема препаратов, вплоть до достижения целевых значений ЛПНП. Далее необходимо определять липидный спектр 1 раз в год, если нет никаких дополнительных показаний для досрочного выполнения анализов.

Печеночные ферменты (АЛТ) определяют перед началом лечения, через 8 недель от начала терапии и после каждого изменения дозы. В дальнейшем при получении уровня АЛТ, менее чем в 3 раза превышающего верхнюю границу нормы (ВГН), контролировать АЛТ нужно один раз в год. Если значение АЛТ превышает ВГН в 3 раза и более, можно продолжить прием статинов с последующим контролем через 4–6 недель или прекратить прием препаратов. Продолжить их прием можно после нормализации значения АЛТ.

Уровень креатинфосфокиназы (КФК) обязательно определить до назначения статинов. Если КФК превышает ВГН более чем в 5 раз, терапию статинами не назначают. Рутинное определение КФК в процессе приема статинов не обязательно. Обязательно КФК определяют при появлении миалгии в любое время после начала терапии. Если на фоне приема статинов КФК превышает ВГН более чем в 5 раз, прием препаратов прекращают, каждые 2 недели проверяют функцию почек и КФК. Если уровень КФК не превышает ВГН в 5 раз и нет миалгии, можно продолжить прием препаратов, объяснив пациенту, что при появлении миалгии он должен срочно поставить в известность врача [24].

Есть отдельные состояния, при которых не стоит откладывать назначение статинов, влияя на образ жизни. К таким состояниям, в частности, относится острый коронарный синдром: прием статинов, причем в высокой дозе, должен быть начат в первые 4 дня госпитализации. Если уровень ЛПНП до развития у пациента ОКС неизвестен, доза статинов подбирается до достижения ЛПНП <1,8 ммоль/л.

Возможно начало приема статинов с низких доз, например у лиц с повышенным риском развития побочных эффектов (пожилые, имеющие нарушение функции печени и почек, а также при риске неблагоприятного лекарственного взаимодействия).

Повторное определение липидного спектра, АЛТ и КФК у лиц с ОКС необходимо через 4–6 недель для выявления возможных побочных эффектов, оценки достижения целевого уровня ЛПНП и коррекции дозы при непереносимости статинов.

Описан опыт использования розувастатина до проведения чрескожного коронарного вмешательства при ОКС [30]. В основной группе (средний возраст 64 года, n=225 человек, 60% – мужчины) до проведения ЧКВ однократно назначался розувастатин в дозе 40 мг, в контрольной группе (средний возраст 63 года, n=220, 62% – мужчины) статины не назначались. Оценивалась частота перипроцедурального повреждения миокарда путем анализа содержания креатинкиназы-МВ (КФК-МВ) и сердечного тропонина Т (ТнТ) до ЧКВ, через 6 часов после ЧКВ и утром следующего дня. Частота перипроцедуральных повреждений миокарда была более чем в 2 раза выше в контрольной группе, чем в основной: 11,4 и 5,8% соответственно. Исходно уровни КФК-МВ и ТнТ были сопоставимы в обеих группах, после ЧКВ значения обоих показателей были существенно выше в группе без статинов. Таким образом, даже однократный прием розувастатина перед ЧКВ при ОКС существенно снижает риск развития перипроцедурального ИМ [30].

Несмотря на накопленный опыт использования статинов у лиц с ОКС, на практике дело обстоит не так благополучно, как в многоцентровых исследованиях. По нашим собственным данным, за период с 01.01.2011 г. по 31.12.2012 г. среди лиц, поступивших в РНПЦ «Кардиология» для проведения ЧКВ по поводу ОКС, повышение уровня ОХ $>4,5$ ммоль/л было диагностировано в 1-е сутки у 22 (34%) из 65 обследованных пациентов. Повышение ЛПНП $>1,8$ ммоль/л встречалось значительно чаще: у 44 (90%) из 49 обследованных ($p < 0,05$).

После выполнения ЧКВ по поводу ОКС пациенты принимали различные статины (преимущественно аторвастатин, поскольку тогда препаратов розувастатина не было на рынке Беларуси). При обследовании через 3 месяца, несмотря на прием статинов, ситуация не изменилась к лучшему: ОХ $>4,5$ ммоль/л выявлен у 24 (39%) из 61 обследованного, что сопоставимо с исходными данными – 34% ($p > 0,05$). Значение ЛПНП $>1,8$ ммоль/л имели 40 (93%) из 43 пациентов, т.е. также достоверно больше, чем повышение уровня ОХ – 39% ($p < 0,05$), и сопоставимо с обследованием в раннем периоде ИМ – 90% ($p > 0,05$). Даже через год после выполнения ЧКВ гиперхолестеринемия имела место у 23 (54%) из 43 обследованных, что даже чаще, чем исходно

и через 3 месяца – 34 и 39% соответственно ($p > 0,05$). Целевой уровень ЛПНП $<1,8$ ммоль/л не смогли достигнуть 35 (90%) из 39 пациентов.

Таким образом, несмотря на перенесенный ОКС и ЧКВ, через год большинство пациентов с очень высоким риском смерти от ССЗ не достигли коррекции дислипидемии. Это может быть обусловлено недостаточной дозой принимаемых препаратов или недостаточной эффективностью использованных статинов, что требует дальнейшего изучения. Несмотря на опасение развития побочных эффектов, из-за которого, по-видимому, не наращивалась доза статинов, ни у одного из обследованных ни миалгии, ни повышения АЛТ и КФК, ни ухудшения почечной функции, ни тем более рабдомиолиза зарегистрировано не было.

«Сенсационные разоблачения» о вредности приема статинов, появившиеся в средствах массовой информации, не подтверждены доказательной научной базой. Такие «разоблачения» наносят ощутимый вред лечению и профилактике ССЗ и их осложнений. В настоящей статье приведены объективные данные о пользе и возможных опасностях, подстерегающих врача и пациента при назначении статинов.

Относительно новый статин – розувастатин имеет весомую до-

казательную базу по безопасности и эффективности использования, в том числе у весьма сложных для курации пациентов (ОКС, ХСН, пожилые и лица с СД). Учитывая вышеизложенное, а также наибольшее в сравнении с остальными статинами влияние на показатели липидного спектра крови в наименьших дозах, розувастатин в литературе называют «суперстатином».

Каждый клиницист должен быть вооружен необходимыми знаниями и опытом, чтобы взвешенно выбрать препарат для лечения дислипидемии у каждого конкретного пациента с учетом его индивидуального риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. // Справ. поликлин. врача. – 2008. – №2. www.consilium-medicum.com/handbook//article/17230.
2. Аронов Д.М. Терапевтический каскад статинов. www.consilium-medicum.com.
3. Затейщиков Д.А. // Справ. поликлин. врача. – 2008. – №7. www.consilium-medicum.com/handbook//article/17317.
4. Лекарственные препараты в России: справочник Видаль. – М.: АстраФармСервис, 2006.
5. Маджони А.П., Крийнс Г. Исследование GISSI-HF: дополнительные данные – влияние розувастатина на частоту возникновения фибрилляции предсердий. www.health-mexix.com
6. Пристром А.М., Самоходкина С.В., Крейтер М.Л. и др. // Мед. новости. – 2013. – №3. – С.51–56.
7. Суджаева О.А., Манак Н.А., Карпова И.С. // Мед. новости. – 2006. – №5. – С.90–96.
8. Сусеков А.В., Горнякова Н.Б., Бойцов С.А. // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – №2. www.consilium-medicum.com/article/19573.
9. Atorvastatin on the Achievement of Combined

- C-Reactive Protein (<2 mg/L) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol (<70 mg/dl) Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the Andromeda-Study) // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100. – P.1245–1248.
10. Ballantyne C., Sosef F., Duffield E. // Atheroscler. – 2006. – Suppl.7.
11. Barclay L., Vega C. // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol.96. – P.611–616.
12. Clearfield M., Kallend D., Palmer M. // Atheroscler. – 2005. – Suppl.6. – P.104.
13. Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. // JAMA. – 2007. – Vol.297. – P.1344–1353.
14. Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol education Program (NCEP) (adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol.285. – P.486.
15. Faergeman O., Sosef F., Duffield E. // Atheroscler. – 2006. – Suppl.7.
16. Fellström B., Zannad F., Schmieder R. et al. // Cardiovasc. Med. – 2005. – Vol.6. – P.9.
17. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al. // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol.360 (14). – P.1395–1407.
18. Harrison T.N., Stephen F.D., Craig T.C. et al. // Am. J. Manag. Care. – 2013. – Vol.19(4). – P.e133-e139.
19. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol.92. – P.152-160.
20. Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M. et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2005. – Vol.7(6). – P.1059–1069.
21. Leiter L.A., Palmer M., Kallend D. // Atheroscler. – Suppl. – 2005 – Vol.6. – P.113.
22. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahy I. et al. // JAMA. – 2006 – Vol.295 (13) – P.1556–65.
23. Perk J., Backer G.D., Gohlke H. et al. // EHJ. – 2012. – Vol.33. – P.1635–1701.
24. Reiner Z., Catapano A., Backer G.D. et al. // EHJ. – 2011. – Vol.32. – P.1769–1818.
25. Ridker P.M. // Circulation. – 2003. – Vol.108. – P.2292.
26. Schuster H. J. // Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol.41, suppl. – P.227A–228A.
27. Schuster H. // Cardiovasc. Ther. – 2007 – Vol.5(2) – P.177–193.
28. Steinberg D., Cuthbert G. // J. Lipid Research. – 2004. – Vol.47. – P.1339–1351.
29. Underhill H.R., Yuan Ch., Zhao X.-Q. et al. // Am. Heart. J. – 2008 – Vol.1. – P.e1–1.e8.
30. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K. et al. // Int. J. Cardiol. – 2008. – Aug.