

Статинотерапия: доказательства, мнения экспертов, перспективы

⇨ Е.Ю. Буланова

Безенчукская центральная районная больница, Самарская область

В статье представлен обзор литературы, посвященной современным представлениям о задачах и целях статинотерапии. Подробно рассмотрены свойства всех поколений статинов, алгоритм их применения, новые подходы к липидкорректирующей терапии, сведения о новых классах липидснижающих препаратов.

Ключевые слова: атеросклероз, оценка риска, статины, новые классы липидснижающих препаратов.

Атеросклероз — хроническое заболевание артерий, характеризующееся нарушением обменных процессов (прежде всего обмена липопротеинов), местной воспалительной реакцией, эндотелиальной дисфункцией, отложением холестерина на стенках сосудов в виде атероматозных бляшек, склерозированием, гиалинозом, кальцинозом сосудов, которые приводят к снижению эластичности артерий, их постепенному облитерированию, прогрессирующему стенозу, а также к атеротромботическим процессам. Связанные с атеросклерозом и атеротромбозом проблемы в настоящее время являются ведущими причинами заболеваемости и смертности во всем мире.

В Евросоюзе экономические потери, связанные с **сердечно-сосудистыми заболеваниями** (ССЗ), достигли в 2005 г. 169 млрд. евро, из которых 105 млрд. составили расходы на их лечение, а 64 млрд. — потери, понесенные в результате снижения производительности труда, преждевременной смерти больных и т.д. На научных сессиях Американской коллегии кардиологов (2007 г.) были представлены данные о том, что прямые убытки мирового сообщества от ССЗ составляют более 400 млрд. в год,

каждые 26 с в мире случается **инфаркт миокарда** (ИМ), каждые 40 с — инсульт.

Ожидается, что к 2020 г. от ССЗ в мире будут умирать приблизительно 25 млн. человек в год, в половине случаев — от **ишемической болезни сердца** (ИБС) [1]. В России смертность от ССЗ составляет 50% от общей смертности, а 80% в структуре сердечно-сосудистой смертности занимают болезни, обусловленные атеросклерозом [2]. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, повышенная концентрация **общего холестерина** (ОХС) (более 5 ммоль/л) выявлена у 65,2% мужчин и 62,1% женщин старше 30 лет. Наиболее распространена гиперхолестеринемия среди мужчин 45–64 лет (81%) и женщин 65 лет и старше (95%) [2].

Для диагностики и оценки клинического значения нарушений липидного обмена рекомендуют следующий алгоритм:

- констатация повышенного уровня липидов в плазме крови;
- определение типа дислипидемии (по D. Fredrickson, 1970);
- дифференциальная диагностика и клиническая оценка дислипидемии: первичная, вторичная, приобретенная, семейная;
- в случае необходимости — проведение дополнительных исследований (опреде-

Контактная информация: Буланова Елена Юрьевна, bulanova.cardioter@yandex.ru

ление уровня аполипопротеинов, их изоферментов, подклассов липопротеинов);

- оценка суммарного риска дислипидемии относительно развития атеросклероза или его осложнений, т.е. определение категорий риска;
- определение целевых уровней ОХС и **холестерина липопротеидов низкой плотности** (ХС ЛПНП), которых необходимо достичь при терапии.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ выделяют несколько категорий риска.

Категория высокого риска:

- больные с любыми клиническими проявлениями ИБС, периферического атеросклероза и атеросклероза мозговых артерий;
- лица без клинических проявлений перечисленных заболеваний, но имеющие несколько факторов риска, при оценке которых по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) 10-летний риск фатального исхода превышает 5%;
- больные **сахарным диабетом** (СД) при наличии микроальбуминурии и пациенты со **скоростью клубочковой фильтрации** (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м².

Категория умеренного риска:

- пациенты, у которых отсутствуют клинические проявления ССЗ, но есть несколько факторов риска (2 и более), даже если по шкале SCORE риск не превышает 5%;
- выраженное повышение одного из факторов риска (например, концентрация ОХС 8 ммоль/л и более, ХС ЛПНП 6 ммоль/л и более или **артериальное давление** (АД) 180/110 мм рт. ст. и более).

Категория низкого риска:

- лица без клинических проявлений ССЗ с одним умеренно выраженным фактором риска (например, ОХС 5–8 ммоль/л, ХС ЛПНП 3–6 ммоль/л или АД 140/90–160/100 мм рт. ст.).

В России для оценки фатального риска в ближайшие 10 лет у лиц без клинических проявлений ССЗ рекомендуют использовать шкалу SCORE, разработанную экспер-

тами Европейского общества кардиологов. По этой шкале риск оценивают в зависимости от пола, возраста, курения, **систолического АД** (САД) и концентрации ОХС. Фатальный риск очень высокий — более 10%, высокий — 5–9%, умеренный — 1–4% и низкий — менее 1% [3]. Для молодых пациентов рекомендуется использовать шкалу относительного риска SCORE.

Суммарный риск может быть выше рассчитанного по шкале SCORE при наличии:

- признаков субклинического атеросклероза по данным ультразвукового исследования сонных артерий или компьютерной томографии; **гипертрофии левого желудочка** (ГЛЖ) (по данным электрокардиографии или эхокардиографии);
- раннего развития ССЗ у ближайших родственников;
- снижения уровня **холестерина липопротеидов высокой плотности** (ХС ЛПВП), повышения уровня триглицеридов, нарушения толерантности к глюкозе;
- повышения уровня **С-реактивного белка** (СРБ) и/или фибриногена;
- ожирения и малоподвижного образа жизни.

Для оценки риска, кроме шкалы SCORE, существуют еще 8 алгоритмов, которые отражены в табл. 1 [4].

Компьютерная программа PROCAM была первой шкалой риска, разработанной в 1974 г. в Германии; сейчас она широко используется в США. В Японии в 2009 г. предложена своя модель прогнозирования риска ССЗ. Она включает ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, возраст, пол, САД, СД 2-го типа, курение. Для этой модели характерна достаточно высокая точность прогнозирования [5].

Один из последних калькуляторов риска ССЗ QRISK2 разработан в Великобритании. Помимо классических параметров (пол, возраст, АД, ОХС, курение) он включает расу, анамнез ранних ССЗ в семье, наличие СД, **ревматоидного артрита** (РА), хронической болезни почек, **фибрилляции предсердий** (ФП), хронической сердечной

Таблица 1. Характеристика различных шкал оценки сердечно-сосудистого риска

Исследование	Показатели риска	Оцениваемые исходы	Популяция, в которой проводили исследование	Популяция, в которой проверена валидность шкалы	Показатель ROC-анализа	Ограничения применения
PROCAM	Возраст, курение, СД, наследственность, САД, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, TG	ИМ, ВС	Германия, ближайшие 8 лет, мужчины и женщины в постменопаузе	Германия, США	Нет данных	Возраст >50 лет, европеоидная раса, не оценивается ИМТ и социальный статус
Фремингемская шкала	Возраст, пол, АД, курение, применение антигипертензивных препаратов, ОХС, ХС ЛПВП	ИБС (стенокардия, ИМ, ВС)	Мужчины и женщины в возрасте 30–62 лет (США)	Мужчины, женщины, афроамериканцы, Европа, Средиземноморье и Азия	0,7744 (Ж) 0,7598 (М)	Возраст <30 лет и >65 лет; американцы японского происхождения, испанцы, коренные американцы, ГЛЖ, СД и тяжелая АГ
Суммарный сердечно-сосудистый риск (Global Cardio-vascular Risk Score)	Возраст, пол, САД, курение, ОХС, ХС ЛПВП, СД, применение антигипертензивных препаратов	ИБС, инсульт, ХСН или заболевание периферических артерий	Мужчины и женщины в возрасте 30–74 лет (США)	Потомки участников Фремингемского исследования	0,793 (Ж) 0,763 (М)	Преимущественно для представителей европеоидной расы
SCORE	Возраст, пол, курение, ОХС или отношение ОХС/ХС ЛПВП, в соответствии с высоким или низким риском в регионе	Фатальные сердечно-сосудистые события	Мужчины и женщины в возрасте 45–64 лет (Европа)	Европа	0,71–0,84	Не включает нефатальные события, проведена “одиночная”, а не “обычная” оценка факторов риска
ASSIGN	Возраст, пол, САД, ОХС, ХС ЛПВП + семейный анамнез, социальная депривация	Смерть от ССЗ, госпитализация в связи с ИБС, АКШ или ЧТКА	Мужчины и женщины в возрасте 30–74 лет (Шотландия)	Шотландия	0,7841 (Ж) 0,7644 (М)	Несколько лучше Фремингемской шкалы, но завышает риск
Reynolds (женщины)	Возраст, САД, курение, ОХС, ХС ЛПВП, СРБ + семейный анамнез, гликированный гемоглобин при СД	ИМ, инсульт, реваскуляризация коронарных артерий или смерть от ССЗ	Женщины в возрасте >45 лет (США)	США, женщины	0,808 (Ж)	Преимущественно европеоидная раса, только женщины, не поддается оценке социального статуса; АД, масса тела и семейный анамнез оценивались только со слов участниц исследования

Таблица 1. Окончание

Исследование	Показатели риска	Оцениваемые исходы	Популяция, в которой проводили исследование	Популяция, в которой проверена валидность шкалы	Показатель ROC-анализа	Ограничения применения
QRISK	Возраст, пол, САД, курение, отношение ОХС/ХС ЛПВП + + семейный анамнез, применение антигипертензивных препаратов, ИМТ, социальная депривация	ИМ, ИБС, инсульт, ТИА	Мужчины и женщины в возрасте 36–74 лет (Великобритания)	Великобритания	0,7879 (Ж) 0,7674 (М)	“Домашнее преимущество”, данные подтверждены для той же популяции, в которой они были получены
QRISK2:	То же, что QRISK1 + + раса, прием стероидов, наличие ХБП, ХСН, РА, ФП, заболеваний печени и гипотиреоза	ИМ, ИБС, инсульт, ТИА + + возможный риск побочных эффектов при приеме статинов (Qstatin) + + QRiskAge	Мужчины и женщины в возрасте 36–74 лет (Великобритания)	Великобритания	–	Преимущественно для той популяции, в которой были получены
Reynolds (мужчины)	Возраст, пол, САД, курение, ОХС, ХС ЛПВП, СРБ + + семейный анамнез, гликированный гемоглобин при СД	ИМ, инсульт, реваскуляризация коронарных артерий или смерть от ССЗ	Мужчины в возрасте 50–80 лет (США)	США, мужчины	0,7–0,741 (М)	В основном европеоидная раса, средний возраст, социально-экономический статус и доступность медицинской помощи не поддаются оценке, семейный анамнез оценивался со слов участников исследования
Шкала риска H. Arima, K. Yonemoto, Y. Doi et al. (2009)	Возраст, пол, САД, СД, курение, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП	Инсульт, ИМ, реваскуляризация коронарных артерий, ВС	2634 мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше (Япония)	Япония	Нет данных	Данные подтверждены для популяции, в которой были получены

Обозначения: ТГ – триглицериды, ВС – внезапная смерть, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, РА – ревматоидный артрит, ФП – фибрилляция предсердий, Ж – женщины, М – мужчины.

недостаточности, гипотиреоза, болезней печени, приема стероидов, соотношение ОХС/ХС ЛПВП, индекса массы тела. Впервые представлен онлайн-калькулятор Q-Statin для определения вероятности развития побочных эффектов при приеме статинов.

Каждая шкала имеет свои преимущества и недостатки. Применение некоторых ограничено той популяцией, в которой они были разработаны. На данный момент сформировался ряд вопросов, таких как оценка риска ССЗ в течение всей последующей жизни, а не 10 лет; прогнозирование конечных точек, связанных с ССЗ или только с ИБС; эффективность применения шкал риска, из которых исключены лабораторные показатели; возраст пациентов для оценки риска; влияние пола и расы; влияние оценки риска на терапию [4].

Все указанные шкалы используют в виде таблиц или программ-калькуляторов. Медикаментозную терапию дислипидемии следует начинать у лиц с высоким и очень высоким риском смертельного исхода от ССЗ одновременно с немедикаментозными мерами профилактики (уровень доказанности IA).

Воздержаться от назначения статинов в течение 3 мес возможно только у пациентов без ССЗ при условии изменения образа жизни: переход к потреблению продуктов с низким содержанием холестерина и насыщенных жиров, повышение физической активности и отказ от курения. Но если через 3 мес у данного пациента **сердечно-сосудистый риск** (ССР) остается высоким и/или уровень ХС ЛПНП все еще повышен, целесообразно решать вопрос о назначении статина. Большинству пациентов без ССЗ, но с ССР (5–10%) требуется прием статинов.

Следуя международным рекомендациям, 60% трудоспособного населения России нуждаются в диетическом и 15–20% —

в медикаментозном лечении нарушений липидного обмена.

Современные медикаментозные средства, влияющие на липидный обмен:

- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины);
- ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб);
- секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы);
- производные фиброевой кислоты (фибраты);
- пролонгированные формы никотиновой кислоты (ниацин);
- ω_3 -полиненасыщенные жирные кислоты.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — основные препараты для лечения больных атеросклерозом, способные снижать уровень сердечно-сосудистой и общей смертности. Уменьшение сердечно-сосудистой смертности при лечении статинами — это математическая функция, зависящая от двух переменных: степени снижения уровня ХС ЛПНП и длительности терапии. Риск **сердечно-сосудистых осложнений** (ССО) может снижаться более чем на 50%, если пациентов лечить достаточно долго (более 6 лет) со снижением уровня ХС ЛПНП 1,5 ммоль/л и более от исходного значения [6].

Первые попытки медикаментозного снижения уровня холестерина были предприняты в 50–60-х годах прошлого столетия с помощью никотиновой кислоты, клофибрата, растительных стеролов. В 1971 г. японские ученые Акиро Эндо и Масао Курода получили из мха *Pythium ultimum* антибиотик цитринин, способный снижать уровень холестерина *in vitro*. Первый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (мевастатин) в 1976 г. был использован для лечения больных с семейной гиперхолестеринемией. Первые статины (ловастатин, симвастатин и правастатин) были выделены из культуры грибов *Aspergillus terreus*. Флувастатин,

аторвастатин, розувастатин — синтетические препараты.

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке представлены препараты ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин, питавастатин. По данным ВОЗ, эти препараты постоянно принимают 25 млн. пациентов и их применение показано еще 200 млн. человек.

Статины, зарегистрированные в России (в скобках указаны некоторые дженерики):

- ловастатин (Холетар, Медостатин, Кардиостатин);
- правастатин (Правастатин);
- флувастатин: Лескол, Лескол форте;
- симвастатин: Зокор, Зокор форте (Атеростат, Вазилип, СимваГексал, Симвакард, Симвалимит, Симвастол, Симвор, Симгал);
- аторвастатин: Липримар (Аторис, Липтонорм, Торвакард, Тулип, Атомас, Аторвастатин-Тева);
- розувастатин: Крестор (Мертенил, Роксера, Розукард).

До российского фармацевтического рынка в настоящее время не дошел питавастатин — препарат 4-го поколения статинов.

Существуют комбинированные лекарственные формы: аторвастатин + амлодипин (Кадуэт); симвастатин + эзетимиб (Инеджи).

Статины имеют некоторые отличия по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам. Симвастатин и ловастатин более липофильны, аторвастатин, розувастатин и правастатин менее, а флувастатин — относительно липофилен. Липофильность объясняет различную проходимость статинов через мембраны клеток.

Период полувыведения статинов не превышает 2 ч, за исключением аторвастатина и розувастатина, период полувыведения которых составляет 10–12 ч и 19–24 ч соответственно, по данным разных авторов. По-видимому, этот факт объясняет их бо-

лее высокую гипополипидемическую активность по сравнению с другими статинами.

Статины делятся на производные гептановой кислоты (симвастатин, ловастатин, аторвастатин, правастатин) и гептеновой кислоты (флувастатин, розувастатин, питавастатин). Наиболее эффективными на практике оказались производные гептеновой кислоты.

Механизм действия всех статинов обусловлен подавлением основного фермента, участвующего в синтезе холестерина, — ГМГ-КоА-редуктазы, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. В результате действия статинов в печеночных клетках возникает дефицит холестерина. В ответ на это клетки увеличивают на своей поверхности экспрессию рецепторов, связывающих ЛПНП, таким образом снижая концентрацию ЛПНП в плазме крови. Снижение уровня ЛПНП, главной атерогенной фракции, — основная цель статинотерапии. Лечение статинами ведет к значительному снижению уровня ОХС на 22–42% и ХС ЛПНП на 27–60% в зависимости от суточной дозы и генерации статина. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6% — “правило шести процентов”.

Распространена точка зрения, что статины, помимо снижения уровня ХС ЛПНП, эффективно снижают уровень **триглицеридов** (ТГ). По мнению А.В. Сусекова, это не совсем верно. Статины не влияют на активность печеночных липаз, существенно не влияют на синтез и катаболизм свободных жирных кислот, поэтому их воздействие на уровень ТГ вторично и происходит опосредованно через их основные эффекты по снижению уровня ХС ЛПНП [6]. В настоящее время ТГ >1,7 ммоль/л и ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин расцениваются как маркеры повышенного ССР. Если уровень ТГ составляет ≥5,65 ммоль/л, до назначения стати-

нов необходимо начать лечение фибратами (IV) или ниацином (IIB) [3].

Возможно, при назначении статинов повышение ЛПВП происходит также опосредованно путем снижения ЛПНП. В связи с этим лицам с низким уровнем ЛПВП без повышения концентрации ЛПНП статино-терапия не показана.

Согласно данным P. Jones et al., симва-статин повышает ХС ЛПВП от 5,3% (10 мг) до 6% (40 мг); розувастатин от 7,7% (10 мг) до 9,6% (40 мг); аторвастатин в дозе 80 мг повышает ХС ЛПВП лишь на 2,1% [7].

Как правило, статины назначают однократно, обычно перед сном, потому что синтез холестерина наиболее интенсивно происходит в ночное время. Правастатин, аторвастатин и розувастатин можно применять в любое время суток независимо от приема пищи. При назначении высокой дозы статина ее можно разбить на два приема (утро и вечер) [3].

Кроме гиполипидемического действия, статины вызывают ряд других положительных эффектов. Их лечебные свойства связаны со стабилизацией атеросклеротических бляшек, уменьшением их склонности к разрыву, улучшением функции эндотелия, подавлением воспалительной активности в сосудистой стенке, снижением агрегации тромбоцитов и пролиферативной активности гладкомышечных клеток в стенке артерии. Неизвестно, являются ли эти плеiotропные эффекты дозозависимыми и в какой степени они независимы от липидснижающего эффекта статинов.

Существуют данные, что противовоспалительная активность розувастатина дозозависима: при дозе розувастатина 10 мг концентрация СРБ снижалась на 34%, при дозе 20 мг — на 40% [8]. Выраженное снижение (от 30 до 37%) СРБ после приема статинов (аторвастатина и розувастатина) сопровождалось значительным уменьшением числа коронарных и других сосудистых событий. Если значения СРБ превышают уровень 2,0 мг/л, то пациенту показано назначение статинов при нормальных

концентрациях ОХС для первичной профилактики, а для вторичной — превышение уровня СРБ в 1 мг/л [8]. Официально на сегодняшний день уровень СРБ не рекомендован в качестве мишени для начала первичной профилактики.

В 2006 г. появились данные о том, что статины могут снижать риск смерти у больных с ишемической дилатационной кардиомиопатией (с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором). Они уменьшали частоту внезапных аритмических смертей на 84% (ретроспективное исследование DEFINITE).

Установлено, что применение статинов после кардиохирургических вмешательств снижает риск развития послеоперационной ФП на 40% (в исследовании F. Marin et al. на 48% после аортокоронарного шунтирования). Статины входят в антиремоделирующую терапию больных с ФП (up-stream). В регистре ADVACENT (пациенты с фракцией выброса менее 40%) было отмечено снижение частоты развития ФП на фоне терапии статинами на 34%. Благодаря уменьшению прогрессирования атеросклероза и стабилизации атеросклеротической бляшки, а также защитному действию в отношении эндотелия, статины снижают желудочковые нарушения ритма, обусловленные ишемией.

В исследовании LIPID статины уменьшали частоту **внезапной смерти** (ВС), не связанной с развитием инфаркта миокарда, на 14%. Исследование JUPITER показало эффективность розувастатина в отношении снижения частоты симптоматических тромбоэмболий у относительно здоровых мужчин и женщин, хотя точный механизм и взаимосвязь доза—эффект не установлены [9]. Имеются данные о том, что симва-статин, влияя на регуляцию экспрессии митохондриальной РНК и митохондриального белка в клетке, предотвращает развитие ГЛЖ. Существуют работы, свидетель-

ствующие о снижении вероятности развития РА у лиц, получающих статины [10].

Доказано, что противовоспалительное действие статинов может оказывать положительный эффект при первичном билиарном циррозе печени. Имеются данные о супрессивном влиянии статинов на вирус гепатита С, а также подтверждающие улучшение гистологии печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне терапии статинами.

Клинические исследования показали, что прием статинов в течение 2 лет снижал риск возникновения переломов в 2 раза. Возможной причиной положительного эффекта статинов служит стимулирование синтеза фактора роста остеобластов.

Согласно данным ряда эпидемиологических исследований, лечение статинами снижает число случаев болезни Альцгеймера на 37–70%. Предполагается, что старческое слабоумие связано с нарушениями в липидном обмене [11]. В исследовании PROSPER использование статинов у лиц среднего возраста способствовало повышению когнитивных функций с наступлением пожилого возраста. Снижение уровня ХС ЛПНП на 1% уменьшает риск ишемического инсульта на 1%. Вместе с тем результаты недавних исследований показали, что прием статинов может быть связан с повышенным риском возникновения внутримозгового кровоизлияния [12].

Статины способны восстанавливать эндотелиальную функцию при микроальбуминурии и протеинурии. Они обладают нефропротективным действием как самостоятельно, так и в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

В 2010 г. были обнародованы результаты двух рандомизированных исследований (PLANET I, PLANET II), в которых сравнивалось нефропротективное действие аторвастатина и розувастатина у пациентов с исходной умеренной протеинурией и гиперхолестеринемией. Оказалось, что

длительное лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут достоверно уменьшило исходную протеинурию на 20%; а длительное лечение розувастатином в дозе 10 и 40 мг/сут не оказало влияния на исходную протеинурию. Причем лечение розувастатином в дозе 40 мг/сут сопровождалось снижением СКФ на 8 мл/мин/1,73 м² в год, а аторвастатин даже в дозе 80 мг/сут не изменил СКФ. Получается, что нефропротективное действие статинов неидентично и при почечной дисфункции у пациента предпочтительнее следует отдавать аторвастатину [13].

Для уточнения схемы лечения больных с **артериальной гипертензией (АГ)** и дислипидемиями было проведено исследование ASCOT-LLA. Больные получали амлодипин и аторвастатин в одной таблетке. Были выявлены синергические эффекты относительно некоторых маркеров эндотелиальной функции и развития атеросклеротической бляшки, включая высвобождение оксида азота. Пациенты быстрее достигли целевых уровней АД и ХС ЛПНП и имели более высокую приверженность к лечению [14].

Существует теория о том, что статины могут влиять на ангиогенез, рост опухолевых клеток, апоптоз, метастатическую активность ряда опухолей. Предполагается, что статины в низких дозах в основном повышают проангиогенное действие сосудистого эндотелиального фактора роста, а высокие дозы ингибируют ангиогенез.

По данным А. Телегина, использование статинов уменьшает риск метастазов при раке простаты и смертность от рака и метастазов более чем на 65%. Была проанализирована база данных: 484 000 человек, из них 91,7% мужчин, 34% принимали статины в связи с заболеваниями сердца с 1998 по 2004 г. Среди тех, кто принимал статины, относительный риск развития рака пищевода был меньше на 56%, а рака поджелудочной железы – на 59%.

Существуют публикации, согласно которым прием статинов ассоциируется с уменьшением риска развития ядерной катаракты на 45% [15].

Характеристика статинов

Ловастатин — первый из статинов, разрешенный к клиническому применению FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) в 1987 г. Доказательная база — американское исследование AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) по первичной профилактике ИБС, в результате которого к концу 5-летнего периода риск ССО у лиц, принимавших препарат, снизился на 36% по сравнению с группой плацебо.

Начальную дозу ловастатина 20 мг назначают один раз в сутки после ужина. Целевой уровень ХС ЛПНП в большинстве случаев удается достичь при 40 мг/сут. Максимальная доза (80 мг) не используется, так как нет данных о безопасности ее применения. Ловастатин в настоящее время применяют редко.

Симвастатин — полусинтетический аналог ловастатина. Как и ловастатин, симвастатин представляет собой липофильное лактоновое пролекарство, трансформирующееся в активный препарат в результате метаболизма в печени.

Симвастатин по своей эквивалентной активности вдвое сильнее ловастатина. В Англии 71% больных с дислипидемией получают симвастатин. Доказательная база — исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), HPS (Heart Protection Study), A to Z study. В них частота снижения по сравнению с плацебо колебалась от 28 до 42% в зависимости от категории риска больных. У больных ИБС с высоким уровнем ОХС применение симвастатина сопровождалось снижением смертности от всех причин. Начальная доза симвастатина 20 мг/сут. В соответствии с результатами исследования HPS, доза 40 мг/сут является оптимальной для достижения целевого уровня ХС ЛПНП и снижения риска ССО в большинстве случаев. Максимальный гиполипидемический эффект симвастатина наступает через 4–6 нед. Симвастатин из

ныне применяемых статинов самый токсичный.

FDA рекомендует врачам ограничить назначение симвастатина (Зокор, Merck) в суточной дозе 80 мг, за исключением случаев, когда пациент принимал эту дозу более 12 мес без признаков миопатии. Нежелательно сочетать симвастатин с итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, антиретровирусными препаратами, нефазодоном, гемфиброзилом, циклоспорином и даназолом. При сочетании симвастатина с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом его доза не должна превышать 10 мг/сут, с амлодипином (Норваск, Pfizer) и ранолазином — 20 мг/сут.

Изменения в инструкции по применению базируются на результатах исследования SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), согласно которым миопатия развилась у 52 пациентов, принимавших симвастатин в дозе 80 мг/сут, и лишь у 1 пациента, принимавшего симвастатин в дозе 10 мг/сут, рабдомиолиз — у 22 пациентов, получавших симвастатин в дозе 80 мг/сут, и ни у кого — в дозе 20 мг/сут.

Правастатин. В отличие от первых двух статинов является прямой лекарственной формой.

Доказательная база правастатина включает в себя исследования WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events Study), PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk), MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Trial) и ряд др., в которых была показана эффективность препарата в снижении ССО в среднем на 30%. Правастатин назначают в дозе 20–40 мг/сут в любое время дня. Максимальный гиполипидемический эффект наступает через

4 нед. В дозе 80 мг/сут не изучен и не используется.

Вместе с тем нужно отметить, что правастатин обладает высоким профилем безопасности и в отличие от других статинов его отрицательное взаимодействие с другими лекарствами минимально и ограничивается циклоспорином, гемфиброзилом и варфаринном.

Флувастатин — первый синтетический статин. Доказательная база — исследования LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), FLARE (Final Results of the Fluvastatin Angiographic Restenosis Trial), LIPS (Lescol Intervention Prevention Study). В исследовании FLARE оценивали влияние флувастатина на частоту рестенозов после баллонной ангиопластики. Флувастатин не снижал частоту рестенозов, но предупреждал развитие ССО, таких как ИМ, ВС и нестабильная стенокардия.

Препарат назначают в дозе 40 мг/сут, но чаще применяют фиксированную дозу 80 мг/сут, так как по своей гиполипидемической активности флувастатин уступает другим статинам. Максимальный гиполипидемический эффект наступает только через 8–12 нед приема. Следует отметить хорошую переносимость флувастатина и минимальную частоту побочных явлений.

С учетом особенностей фармакокинетики (высокая селективность действия в печени и метаболизм через изоформу 2C9 цитохрома P450) флувастатин назначают больным после трансплантации органов, получающим цитостатики.

Нужно отметить, что информация по лекарственному взаимодействию получена в исследованиях с применением флувастатина в виде капсул 40 мг. Аналогичные исследования с применением флувастатина в виде таблеток ретард (Лескол форте 80 мг) не проводились.

Аторвастатин — статин 3-го поколения. По своей эффективности он вдвое превосходит симвастатин и еще в большей степени — флувастатин. Максимальный гиполипидемический эффект наступает уже через 4 нед.

пидемический эффект наступает уже через 4 нед.

В исследованиях ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) и CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) аторвастатин назначали в минимальной дозе 10 мг/сут. В первом исследовании приняли участие пациенты с умеренной АГ, во втором — пациенты с СД и одним дополнительным фактором риска. В обоих случаях наблюдали существенное (>30%) снижение основных ССО: ИМ, инсульт, ВС, стенокардия. Эти исследования подтвердили целесообразность лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут больных умеренно выраженной АГ и с легкой формой течения СД 2-го типа (IB).

В исследовании GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation study) аторвастатин в дозе 20 мг/сут позволял достичь целевого уровня ХС ЛПНП у 95% пациентов с ИБС, что сопровождалось снижением смерти от коронарных событий на 47%. Аторвастатин был эффективен у пациентов с ИБС после оперативного вмешательства (ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes Trial), ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty Recapture Trial). При отсутствии эффекта для достижения целевого уровня дозу увеличивают до 40 мг/сут.

Больным с **острым коронарным синдромом (ОКС)** или относящимся к категории очень высокого риска аторвастатин назначают в дозе 80 мг/сут (IA). Доказательная база включает в себя исследования по “агрессивной” липидснижающей терапии, в которых аторвастатин в дозе 80 мг/сут сравнивали с другими статинами, назначаемыми в обычных терапевтических дозах: MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation), PROVE-IT/TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Trial), REVERSAL

(Reversal of Atherosclerosis With Lipitor), IDEAL (Initiating Dialysis Early and Late Study). Они показали эффективность максимальных доз аторвастатина в сравнении со стандартной терапией и стали основанием для введения более низких целевых уровней ХС ЛПНП у больных с высоким и очень высоким риском развития ССО. Цель при ОКС — уменьшение ХС ЛПНП на 50% от исходного уровня.

R.G. Bakker-Arkeme et al. (2001) провели анализ безопасности аторвастатина по результатам 21 исследования (2502 больных) и специально выделили 319 больных, у которых снижение уровня ХС ЛПНП достигало 2 ммоль/л (80 мг/дл), и 21 больного, у которых ХС ЛПНП снизился до 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) и ниже. Оказалось, что число побочных явлений у этих пациентов равнялось 24% и не отличалось от значений всей группы больных, получавших данный препарат (24%).

Согласно заключению экспертов ВНОК и Национального общества по изучению атеросклероза, опубликованному в ноябре 2010 г., аторвастатин (Липримар) может быть назначен в любой стартовой дозе 10–80 мг/сут в зависимости от уровня риска и значений ХС ЛПНП [16]:

- для пациентов высокого и очень высокого риска стартовая доза аторвастатина — 80 мг/сут на максимально длительный срок до снижения ХС ЛПНП менее 2,0 ммоль/л;
- для пациентов без ИБС, но с высоким ССР (SCORE >5%), с одним, но выраженным фактором риска, с ИБС и уровнем ХС ЛПНП менее 2,0 ммоль/л стартовая доза аторвастатина — 20 мг/сут до снижения ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л с целью первичной профилактики ССО;
- для лиц с АГ без ИБС и риском SCORE 1–4% — 10 мг/сут с последующим титрованием дозы до снижения уровня ЛПНП

менее 3,0 ммоль/л (прием аторвастатина не менее 5 лет);

- для больных с неосложненными стабильными формами ИБС стартовая доза — 40 мг/сут;
- при подготовке к операции ревааскуляризации миокарда следует рассмотреть возможность назначения аторвастатина до вмешательства (ангиопластики) — в дозах 80 мг за 12 ч и 40 мг за 2 ч с целью улучшения исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений (данные ARMYDA-ACS);
- при подготовке к любым операциям, в том числе внесердечным, больным с высоким риском ССО назначают аторвастатин в дозе 20–80 мг/сут не менее чем за 1 мес до вмешательства.

Аторвастатин в высоких дозах назначают также больным с семейной гиперхолестеринемией. При назначении аторвастатина в высокой дозе возрастает частота развития побочных явлений (повышение уровня печеночных ферментов и креатинкиназы, миопатия), поэтому рекомендуется чаще контролировать уровень перечисленных ферментов.

Использование больших доз аторвастатина может сопровождаться снижением ХС ЛПВП, что не очень выгодно для лечения пациентов с ИБС, поэтому при необходимости назначения максимальных доз аторвастатина лучше перейти на прием следующего, 4-го поколения статинов, в частности розувастатина [17].

Преимуществом при назначении аторвастатина является тот факт, что можно не подбирать дозу при наличии хронической почечной недостаточности, поскольку только 2,6% его выводится почками. Однако последние данные исследований показали, что применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут ассоциируется с увеличением риска развития новых случаев СД (10–16%). Имеется подтверждение существования тахифилаксии при приеме аторвастатина.

Розувастатин — статин последнего поколения, который по своей эквивалентной

эффективности превосходит аторвастатин. У него большая доказательная база и хорошая переносимость.

Первое сообщение о розувастатине было сделано на научных сессиях XII Международного общества атеросклероза в Стокгольме (июнь 2000 г.). Препарат назначают в дозе 5–10 мг/сут, максимальная доза составляет 40 мг/сут. Главным образом максимальную дозу используют у больных с тяжелым течением семейной гиперхолестеринемии.

J. Shepherd et al. (2004) представили результаты исследования розувастатина, в которое были включены 12400 больных разного возраста (18–64 года – 68%, старше 65 лет – 31,4%, старше 70 лет – 24,4%) обоего пола, с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС – 36,2%, АГ – 52,7%, СД – 16,7%). В исследование включали лиц с нарушениями функции почек (53,1%) и с дисфункцией печени в анамнезе. Розувастатин назначали в дозе 5–40 мг/сут. У получавших розувастатин побочные явления были зафиксированы в 57,4% случаев, а у получавших плацебо – в 56,8%.

По данным ряда сравнительных клинических исследований STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin Trial), MERCURY (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy Study) и др., розувастатин (Крестор) характеризуется наиболее выраженным эффектом снижения уровня ХС ЛПНП среди синтетических статинов (до 55% в дозе 40 мг).

Частота достижения целевых уровней ХС ЛПНП, рекомендованных NCEP ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults), у принимавших розувастатин пациентов была наибольшей и составила от 82 (10 мг) до 89% (40 мг). В группе лечения аторвастатином

максимальная частота достижения целевых уровней ХС ЛПНП составила 85%.

В исследовании ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) розувастатин в дозе 40 мг вызывал уменьшение объема атеросклеротической бляшки по данным интракоронарного ультразвукового обследования. В исследовании METEOR (Measuring Effects on Intima–Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin Study) назначение розувастатина в дозе 40 мг больным с умеренной АГ привело к стабилизации **толщины комплекса интима–медиа (ТИМ)** в сонных артериях.

В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial) здоровые молодые люди с СРБ >2 мг/л получали розувастатин в суточной дозе 20 мг. По сравнению с группой плацебо риск ССЗ через 1 год уменьшился на 44%. В настоящее время розувастатин показан для первичной профилактики ССЗ.

В российском исследовании РОЗА (розувастатин у пациентов с АГ) розувастатин в дозе 10 мг назначали больным с умеренной АГ в течение 3 мес. Наряду с полной нормализацией липидного спектра у больных отмечали тенденцию к нормализации АД и метаболических показателей [18].

По своим физико-химическим свойствам розувастатин не должен вызывать побочных эффектов, присущих несинтетическим статинам, особенно при их сочетании с препаратами, метаболизирующимися через изоформу 3A4 цитохрома P450, но тем не менее его концентрация повышается на фоне терапии этими препаратами. Поэтому доза розувастатина не должна превышать 10 мг [19]. В настоящее время розувастатин находится на этапе тщательного изучения безопасности. Он широко применяется в странах Евросоюза именно в дозе 10 мг.

Выраженный эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его полувыведения (19 ч, по другим данным –

до 20–24 ч), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза холестерина [17]. Период полувыведения препарата не изменяется при увеличении дозы.

Таким образом, при использовании одних и тех же доз эффективность снижения ХС ЛПНП при применении розувастатина выше в 1,5–2 раза таковой при приеме аторвастатина, в 4 раза – при приеме симвастатина, в 8 раз – при приеме правастатина и ловастатина.

У розувастатина имеется достаточно выраженный дозозависимый эффект снижения концентрации ТГ – от 20% при применении дозы 10 мг до 26% при приеме 40 мг.

При увеличении дозы розувастатина его позитивное влияние на уровень ХС ЛПВП возрастает. Это один из немногих статинов, под влиянием которого активизируется синтез основного белка ЛПВП – **аполипопротеина А1** (апоА1). Он повышается в зависимости от дозировки от 5 до 15%. В исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) показано, что розувастатин при ишемической этиологии хронической сердечной недостаточности снижает частоту госпитализаций и вероятность развития ИМ и ишемического инсульта.

Терапевтический эффект появляется в течение 1 нед после начала терапии крестором и уже через 2 нед лечения достигает 90% от максимально возможного. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе и поддерживается при регулярном приеме.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами; пациентам старше 65 лет препарат назначают с осторожностью. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек показана начальная доза препарата 5 мг.

В 2010 г. исследования Planet I (Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients With Progressive Renal Disease) и Planet II (Prospective Evaluation

of Proteinuria and Renal Function in Non-diabetic Patients With Progressive Renal Disease) показали, что розувастатин снижает СКФ на 8 мл/мин/1,73 м² в год. Один из исследователей – Dick de Zeeuw (Нидерланды) – отмечает: “Если пациента с почечной дисфункцией необходимо лечить статинами, не назначайте ему розувастатин”.

Незарегистрированный в Российской Федерации синтетический статин 4-го поколения **питавастатин** синтезирован компанией “Кова фармацевтика”, Токио. Питавастатин (соли кальция) на рынке в США проходит под торговой маркой Livalo (с 2009 г.). Он был одобрен MHRA (Агентство Великобритании по контролю оборота лекарств и медицинских товаров) в августе 2010 г. Как и другие статины, препарат является ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, который катализирует первый этап синтеза холестерина. Биодоступность – 60%, всасывание с белками – 96%, метаболизм – минимально через CYP450C9. У питавастатина самое быстрое наступление максимального гиполипидемического эффекта – через 2–4 нед. Препарат выпускают в таблетках по 1, 2 и 4 мг. Показания: гиперхолестеринемия и профилактика ССЗ. Исследования подтвердили, что питавастатин может последовательно повышать ХС ЛПВП (10–25%), особенно если его уровень ниже 40 мг/дл, в дополнение к выраженному снижению ХС ЛПНП (–40%). Следовательно, он показан пациентам с метаболическим синдромом с высоким уровнем ХС ЛПНП, низким уровнем ХС ЛПВП и СД. В последних испытаниях питавастатин в дозе 4 мг/сут за 1 мес стабилизировал опасные атеросклеротические бляшки (средние сроки стабилизации – 4–8 нед). Побочные эффекты питавастатина характерны для всего класса: головная боль, диспепсия, нарушение функции печени и мышечные спазмы. Однако побочные эффекты в отношении мышц менее выражены, чем у других статинов, так как уровень коэнзима Q₁₀ существенно не

снижается. Питавастатин меньше взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются с помощью CYP3A4, что важно для пожилых пациентов, которым необходимо принимать несколько лекарств [20]. Доказательная база питавастатина — исследование JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome).

По данным литературы, случаи рабдомиолиза на фоне лечения статинами были связаны с препаратами, которые катаболизируются преимущественно с участием изоформы CYP3A4 цитохрома P450. К их числу относят ловастатин, симвастатин и аторвастатин. Препараты флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин, катаболизируемые преимущественно другими изоформами цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19), характеризуются более хорошей переносимостью.

В 2004 г. вышли рекомендации NCEP АТР III, которые определили уровень ХС ЛПНП для групп больных очень высокого риска — не выше 1,8 ммоль/л, высокого риска — не выше 2,5 ммоль/л, умеренного и низкого риска — не выше 3,0 ммоль/л. Высказывается мнение о том, что идеальный уровень ХС ЛПНП может находиться в пределах 1,3–1,8 ммоль/л. Вероятно, в ближайшее время уровень ХС ЛПНП 1,7 ммоль/л для всех больных ИБС (в том числе со стабильным течением) будет считаться наиболее оптимальным [8].

В 2010 г. в журнале *Lancet* были опубликованы результаты последних 26 рандомизированных испытаний (170 000 участников). В испытаниях, сравнивавших более интенсивную терапию статинами с менее интенсивной, взвешенное среднее дополнительное уменьшение ХС ЛПНП составило 0,51 ммоль/л. По сравнению с менее интенсивными режимами более интенсивные вызвали достоверное уменьшение основных сосудистых событий на 15% (95% **доверительный интервал** (ДИ) 11–18; $p < 0,0001$), которое состояло из отдельных достоверных уменьшений коронарной смерти или

нефатального ИМ на 13% (95% ДИ 7–19; $p < 0,0001$), коронарных реваскуляризаций на 19% (95% ДИ 15–24; $p < 0,0001$) и ишемических инсультов на 16% (95% ДИ 5–26; $p = 0,005$).

Был сделан вывод о том, что дальнейшее снижение ХС ЛПНП безопасно и вызывает дополнительное уменьшение частоты ИМ, реваскуляризаций, ишемических инсультов. Каждый 1 ммоль/л снижения сопровождается уменьшением частоты основных сосудистых событий более чем на 20%. Таким образом, концепция коррекции уровня ХС ЛПНП по принципу “чем ниже, тем лучше” была закреплена, хотя данных о длительном поддержании уровня ХС ЛПНП ниже 1,3 ммоль/л нет.

По данным профессора С.Р. Гиляревского, в Москве средний достигнутый уровень ХС ЛПНП — 1,4 ммоль/л. По данным А.Г. Моисеева, в Самаре средний достигнутый уровень ХС ЛПНП составляет 3,0 ммоль/л.

Доказано, что чем выше риск ССО, тем больше клиническая польза статинов. Для получения быстрого клинического эффекта терапию статинами начинают рано, а у пациентов высокого и очень высокого риска — немедленно, уже на первичном врачебном приеме. При наличии высокого риска прием статина не определяется полом пациента, возрастом, сопутствующей терапией и даже уровнем ХС ЛПНП в крови, т.е. статин назначают и при повышенном, и при нормальном ХС ЛПНП.

По данным профессора С.А. Шальновой, в России 92% пациентов получают стартовые дозы статинов. В странах Европы также преобладает статинотерапия в начальных дозах и только 20% больных получают лечение средними и высокими дозами [1]. Но статины требуют индивиду-

которые не получали статины. Вероятно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Лечение статинами временно прекращают при развитии тяжелого состояния больного, включая острые инфекции, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические нарушения. Противопоказанием к назначению статинов являются активные патологические процессы в печени, исходно повышенный уровень печеночных ферментов (более чем на 50% выше нормальных значений), индивидуальная непереносимость препарата, беременность и кормление грудью.

При недостижении целевого уровня ХС ЛПНП монотерапией статинами показана комбинация их с фибратами, никотиновой кислотой, эзетимибом. Показательны данные исследования CERHEUS (Centralized Pan-European Survey on the Under-treatment of Hypercholesterolaemia): целевых значений ХС ЛПНП достигли 56,6% пациентов на монотерапии статинами; 37,6% — на монотерапии фибратами; 19,4% — на монотерапии другими препаратами и 58,4% — на комбинированной терапии.

Комбинации статинов с фибратами или никотиновой кислотой показали высокую эффективность в коррекции нарушений липидного обмена при испытаниях длительностью до 2 лет (их безопасность при более длительном лечении не изучена). Препарат фирмы “Байер” церивастатин был снят с производства из-за случаев рабдомиолиза, которые были выявлены у пациентов, принимавших комбинацию церивастатин + фибрат.

Есть мнение, что отдавая предпочтение комбинированной терапии, мы уменьшаем плеiotропное действие статинов, так как доза статинов в комбинациях не может быть высокой.

Статинотерапию можно начать на любой стадии заболевания и в любом возрасте. Как показано в исследовании PROSPER, даже у пожилых пациентов (средний возраст 75,3 года) с высоким риском ССО назначение статина перспективно в отноше-

нии профилактики последствий атеросклероза (снижение риска смерти от ИБС 24%). Хотя по данным W. Riesen, R. Darioli et al., пациенты моложе 45 лет и старше 75 лет реже достигают целевых уровней липидов.

Алгоритм применения статинов отражен на рисунке.

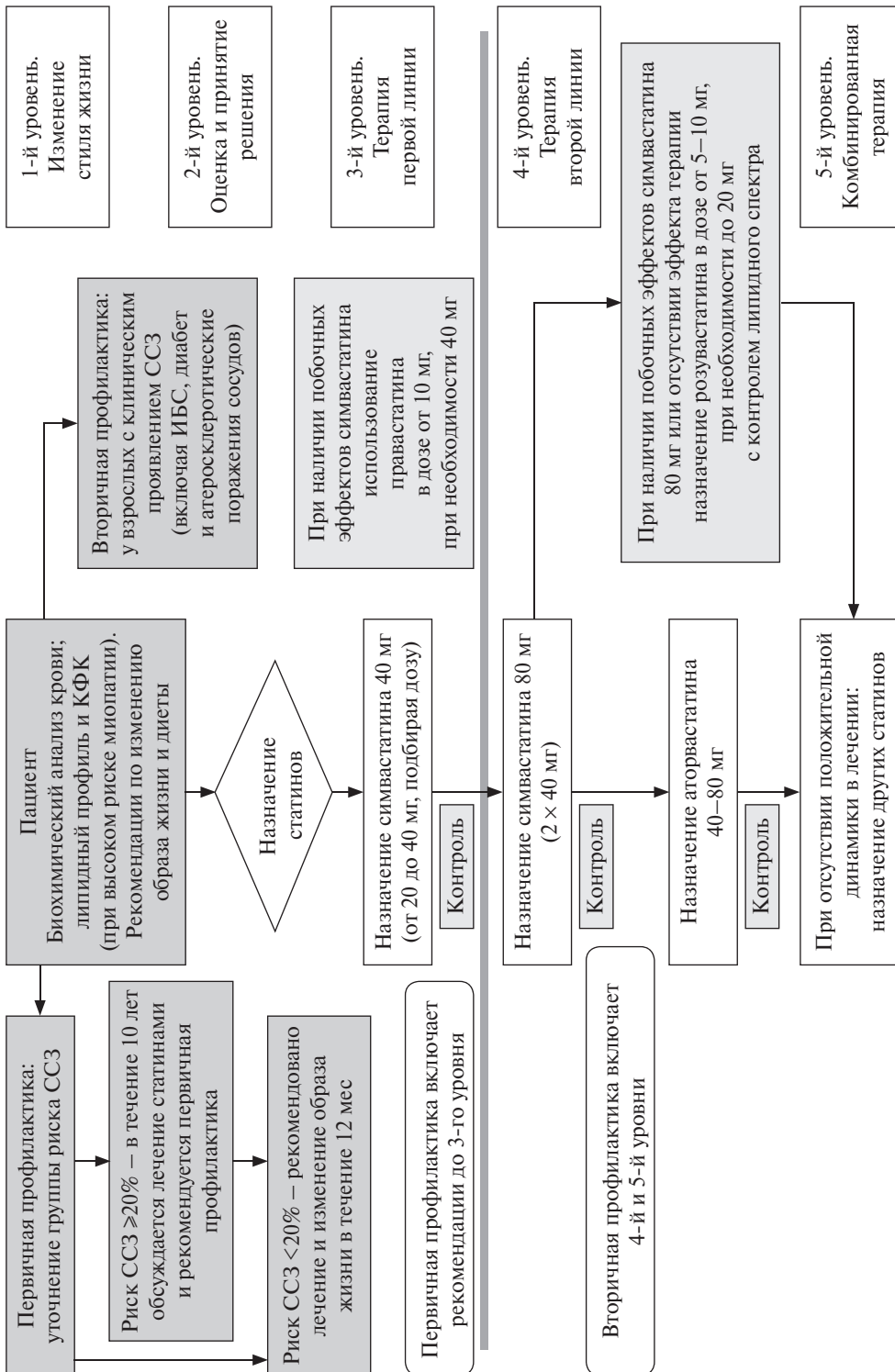
Результаты завершенных клинических исследований подтвердили, что остаточный ССР при лечении статинами составляет 60–70%. Следовательно, нужен поиск новых подходов к фармакотерапии атеросклероза.

В ряде исследований показано высокое прогностическое значение уровней проатерогенного **аполипопротеина В** (апоВ), антиатерогенного апоА1 и их отношения (апоВ/апоА1). В 2008 г. Американская ассоциация диабета и Американская коллегия кардиологов заявили, что определение апоВ — необходимый дополнительный тест при оценке адекватности терапии статинами. Целью является снижение апоВ до уровня <1,2 г/л, а при высоком ССР — до уровня <0,9 г/л, а также уменьшение относительных показателей атерогенности сыворотки крови и величины отношения ОХС/ХС ЛПВП до уровня <6,0 усл. ед., а при высоком риске до уровня <4,0 усл. ед. [8].

Согласно данным исследования Quebec Cardiovascular Study, среди мужчин с высоким уровнем ХС ЛПНП лица с концентрацией апоВ <128 мг/дл не имели повышенного риска ИБС, в то же время у мужчин, уровень апоВ которых превышал 128 мг/дл, риск ИБС удваивался. При высоком риске рекомендованный уровень апоВ должен быть менее 100 мг/дл, а при очень высоком риске — менее 80 мг/дл.

В свою очередь отношение апоВ/апоА1 показало значительно больший атрибутивный популяционный риск развития ИМ: 54% по сравнению с традиционными показателями — ОХС (ХС ЛПВП) — 31,95% и ХС ЛПНП — 37% ($p < 0,001$) [21].

В настоящее время Европейское общество по изучению атеросклероза рекомендует также скрининговое определение



Алгоритм применения статинов (из Guideline Developed by: Russell D. et al. Approved by Darlington PCT Prescribing Sub-Committee August 2006). КФК – креатинфосфокиназа.

липопротеина (а) (ЛП(а)) у лиц с умеренным или высоким риском ССЗ и ИБС. Считается, что примерно у 20% людей уровень ЛП(а) превышает 50 мг/дл. Согласно данным 78 конгресса Европейского общества по изучению атеросклероза, рекомендовано снижение уровня ЛП(а) менее 50 мг/дл. Это рассматривается как вторичная терапевтическая цель после снижения ХС ЛПНП. Поскольку образ жизни практически не влияет на уровень этого липопротеина, эксперты рекомендуют лечить пациентов с высоким ЛП(а) ниацином в дозе 1–3 г/сут. В то же время авторы консенсуса призывают к дальнейшему изучению этого подхода как в первичной, так и во вторичной профилактике.

Одним из направлений профилактики ССЗ является фокус на субклинический атеросклероз. Отсутствие атеросклероза сопряжено с ежегодным риском коронарных событий в размере менее 1%, а наличие субклинического атеросклероза увеличивает этот риск до 1–3% и более [22]. В исследовании Cardiovascular Health Study (1994) было обнаружено, что субклинический атеросклероз имеет место у 36% женщин и 38,7% мужчин 65 лет и старше. Позднее F.A. Jaffer et al. (2002) в рамках Фремингемского исследования в когорте лиц 36–78 лет (средний возраст 60 лет) получили почти такую же распространенность этой патологии – 38% у женщин и 41% у мужчин. В обоих исследованиях риск заболевания увеличивался с возрастом [21].

Маркеры субклинического атеросклероза:

- утолщение стенки сонной артерии (ТИМ >0,9 мм);
- наличие атеросклеротических бляшек;
- скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте >12 м/с;
- лодыжечно-плечевой индекс <0,9;
- содержание кальция в стенке коронарных артерий;
- высокий уровень СРБ.

Для ранней диагностики атеросклероза (на субклиническом этапе) оптимальным

по прогностической ценности и экономической доступности на сегодняшний день является метод определения ТИМ сонной артерии. Имеются данные, что ТИМ сонной артерии больше 0,63 мм увеличивает ССР в 2 раза.

Большинство специалистов считает, что скрининг на субклинический атеросклероз оправдан у асимптомных лиц с наличием кардиологических заболеваний в семейном анамнезе и/или с 10-летним ССР ≥20% (по Фремингемской шкале). При сочетании документированного субклинического атеросклероза с дислипидемией, согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации и Американской коллегии кардиологов (2008 г.), пациенты должны рассматриваться как кандидаты для статинотерапии.

Повышение уровня ХС ЛПВП также является важной задачей. Единственный эффективный в этом отношении препарат – ниацин (в Российской Федерации не зарегистрирован), но его применение сопровождается выраженными побочными эффектами.

Становится очевидным, что для достижения новых целей, поставленных в борьбе с ССЗ и их осложнениями, статины исчерпывают свои возможности, по крайней мере, в монотерапии. Как считает профессор Н.А. Грацианский, “...дальнейший прогресс будет, вероятно, связан уже не со статинами” [23].

Появился новый класс липидснижающих препаратов – ингибиторы **протеина, переносящего эфиры холестерина (ППЭХ)**. Первый препарат класса ингибиторов ППЭХ – торцетрапиб. Однако его испытание было прекращено после того, как в крупном рандомизированном исследовании ILLUMINATE (Study Examining Torcetrapib/Atorvastatin And Atorvastatin Effects On Clinical CV Events In Patients With Heart Disease) было обнаружено повышение смертности больных, принимавших данный препарат. Кроме того, он увеличивал АД, содержание электролитов и

уровень альдостерона [24]. Другой новый ингибитор, дальцетрапиб, имеет хорошую перспективу — увеличение ХС ЛПВП примерно на 40% и снижение ХС ЛПНП примерно на 15%.

Одним из наиболее изученных и перспективных ингибиторов ППЭХ является анацетрапиб. В исследовании он показал хорошие результаты: повышение ХС ЛПВП на 129% (в среднем с 51,1 до 114,9 мг/дл) и уменьшение ХС ЛПНП на 38% (со 138,2 до 77,6 мг/дл) [25]. Для сравнения, розувастатин повышал ХС ЛПВП на 9,6%. Таким образом, получен очень эффективный препарат для повышения уровня ХС ЛПВП.

Появился и первый ингибитор апоВ-100 — мипомерсен. После 26 нед терапии у пациентов группы мипомерсена было достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП на 36% по сравнению с группой плацебо, в которой уровень ХС ЛПНП повысился на 13% [22]. Кроме того, снижение апоВ — 36% по сравнению с повышением данного показателя в группе плацебо на 11%; снижение ЛП(а) — 33% по сравнению со снижением в группе плацебо на 1%; снижение холестерина нелипопротеидов высокой плотности — 34% по сравнению с повышением в группе плацебо на 14%; снижение ОХС — 28% по сравнению с повышением в группе плацебо на 11% ($p < 0,001$).

Мипомерсен в качестве дополнительного средства показан пациентам, которые уже получают максимально переносимые дозы существующих гиполипидемических

средств, но при этом не достигают целевых показателей терапии.

В разработке находятся и другие новые классы липидснижающих препаратов:

- ингибиторы фосфолипазы А;
- ингибиторы микросомального транспортного белка;
- ингибиторы фермента PCSK-9;
- апоА1-миметики;
- тиромиметики;
- агонисты LXR-рецепторов;
- новые ω_3 -полиненасыщенные жирные кислоты (эпанова).

Шведские ученые из Каролинского института разрабатывают вакцину, связывающую рецепторы Т-лимфоцитов, распознающие ЛПНП в стенках артерий. Вакцина была успешно протестирована на животных, и теперь ученые надеются получить аналогичные результаты для пациентов с высоким риском ИМ и инсульта [26].

Как известно, при снижении в крови концентрации ХС ЛПНП на 30% на фоне приема статина можно ожидать уменьшение риска развития ИМ на 33%, инсульта — на 29%, ССО — на 28%, общей смертности — на 22% и объема атеромы — на 3% [8]. Снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л, дающее уменьшение риска ССО на 20%, может привести к увеличению ожидаемой продолжительности жизни российских мужчин на 3,5 года, а женщин — на 7,5 лет [8]. Терапия статинами приближает пациента к главной цели — продлению жизни.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Statin Therapy: Evidence, Expert Opinion, Perspective

E.Yu. Bulanova

The literature review deals with modern approaches to statin therapy. The review contains the information about all generations of statins, algorithm of their administration, new approaches to lipid-lowering therapy, and new classes of lipid-lowering drugs.

Key words: atherosclerosis, risk assessment, statins, new classes of lipid-lowering drugs.