

Статины в лечении и профилактике прогрессирования атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца

Т.Е.Морозова, О.А.Вартанова

Факультет послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме. Статины, самые распространенные лекарственные средства для снижения уровня липидов, являются «стратегическими» препаратами в лечении больных с ишемической болезнью сердца, атеросклерозом, способными снижать сердечно-сосудистую и общую смертность. Это класс препаратов, позволяющий замедлить течение атеросклероза и сделать его более доброкачественным. Особое место среди статинов занимает розувастатин (Крестор®, «АстраЗенека») благодаря наличию у него ряда преимуществ фармакологических и клинических свойств. По сравнению с другими статинами он обладает более мощным ингибированием фермента за счет метансульфониламидной группы и наибольшей гиполипидемической активностью (снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 45–50% от исходных значений) в сочетании с хорошей переносимостью и экономическими преимуществами.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, холестерин, фармакотерапия, гиполипидемическая терапия, эффективность, переносимость, статины, розувастатин, аторвастатин.

Statins in the treatment and the prevention of the progression of atherosclerosis of patients with coronary heart disease

T.E.Morozova, O.A.Vartanova
I.M.Sechenov First MSMU, Moscow, Russia

Summary. Statins, the most common drugs to lower lipid levels, are «strategic» products for the treatment of patients with coronary heart disease (CHD), atherosclerosis, having the ability to reduce the cardiovascular and total mortality. This class of drugs can slow down the course of atherosclerosis and makes it more benign. A special place among statin places rosuvastatin (Crestor®, «AstraZeneca») due to his number of advantages of pharmacological and clinical properties. Compared with other statins, he has a far more powerful inhibition of the enzyme by metansulfonilamidnoy group and the most hypolipidemic activity (reduction of LDL cholesterol by 45–50% from baseline) in combination with the good tolerability and economic advantages.

Key words: cardiovascular disease, atherosclerosis, coronary heart disease, ischemic heart disease, angina, cholesterol, drug therapy, lipid-lowering therapy, efficacy, tolerability, statins, rosuvastatin, atorvastatin.

Сведения об авторах

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ. E-mail: temorozova@gmail.com

Варганова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Введение

Атеросклероз – единственная болезнь человека, генетически предназначенная каждому. Его основные клинические проявления – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и заболевания сосудов головного мозга – имеют огромную социальную значимость, так как являются основными причинами смертности и инвалидизации взрослого населения экономически развитых стран мира, в том числе России, и имеют тенденцию к прогрессированию. По данным демографического ежегодника, в России в 2009 г. умерли от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) 1 136 700 человек, что составило 56,5% всех смертей, в то время как в США данные показатели в 2008 г. составили, соответственно, 811 900 человек и 32,3% [1, 2].

Одно из первых мест в структуре смертности от ССЗ занимает ИБС, основной причиной которой является атеросклероз коронарных артерий, причем наибольшее распространение имеют хронические формы заболевания, в частности стабильная стенокардия напряжения. Именно с этой клинической формой ИБС наиболее часто приходится сталкиваться врачам амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Это одна из самых частых причин обращения взрослых в медицинские учреждения, и число таких больных увеличивается с возрастом.

Основной стратегией лечения больных со стабильной ИБС являются предупреждение прогрессирования, улучшение прогноза и качества жизни. Для решения этих задач необходимо проводить фармакотерапию в соответствии с современными рекомендациями, основанными на принципах доказательной медицины. Именно на основе доказательной медицины четко определен круг лекарственных препаратов, улучшающих прогноз у больных со стенокардией, важное место среди которых занимают гиполипидемические средства [3].

Самые распространенные препараты для снижения уровня липидов – статины. Этот класс препаратов позволяет замедлить течение атеросклероза и сделать его более доброкачественным. Без преувеличения можно сказать, что успешное лечение атеросклероза стало возможным только благодаря серии блестящих открытий последних двух десятилетий, главным из которых можно назвать создание рецепторной теории обмена липидов и основанной на ней терапии статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы).

Механизм действия

Чтобы лучше понять механизм действия статинов, нужно вспомнить основные пути синтеза холестерина (ХС). Особое значение в патогенезе атеросклероза имеют нарушения метаболизма липидов, в первую очередь ХС, который играет важную роль во многих процессах жизнедеятельности. Поскольку большая часть ХС синтезируется в печени (70–75%), снижение его продукции печенью и является главной целью лекарственной терапии. ХС образуется в результате многоступенчатого процесса, а статины угнетают один из его этапов. Основным фермент, управляющий этим процессом, – ГМГ-КоА-редуктаза. Статины влияют на активность этого фермента и блокируют путь синтеза ХС в организме. Поэтому организм вырабатывает меньше ХС, а его уровень в крови пациента снижается.

Транспорт ХС в организме осуществляется с помощью разных липопротеидов (ЛП), большинство из которых являются атерогенными. В зависимости от плотности, размеров и наличия апобелков различают следующие типы ЛП: низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП), промежуточной плотности и высокой плотности (ЛПВП). Основным переносчиком ХС в органы и ткани являются ЛПНП. Известно, что снижение повышенного уровня общего ХС (ОХС), в частности ХС ЛПНП, уменьшает риск развития ИБС [4]. Существуют и дополнительные механизмы усиления атерогенности ЛПНП в результате следующего каскада процессов модификации их в плазме крови: десалирование, потеря липидов, уменьшение размера частицы, увеличение электроотрицательного заряда, перекисное окисление ЛПНП.

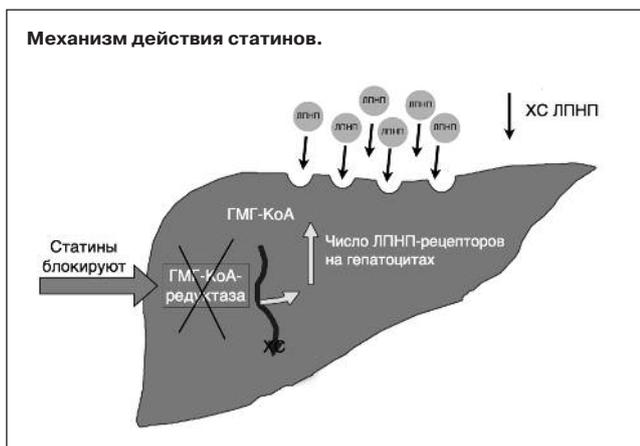
Единственным антиатерогенным ЛП является ЛПВП, который осуществляет «обратный» транспорт ХС из тканей, в том числе и из стенок артерий. Кроме того, свои протекторные свойства ЛПВП осуществляет за счет противовоспалительных, антиоксидантных, антиагрегантных и профибринолитических свойств. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что низкий уровень ХС ЛПВП является независимым фактором риска ИБС [4].

Статины конкурентно ингибируют (подавляют) активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы в клетках печени, таким образом снижая синтез ХС (см. рисунок). В результате синтезируется больше белка для рецепторов ЛПНП, который раньше подавлялся внутриклеточным ХС. Количество рецепторов

Таблица 1. Нелипидные (плейотропные) эффекты статинов

Эффекты	Механизмы реализации	Клинические проявления
Уменьшение дисфункции эндотелия	Усиление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и уменьшение ее деградации	Сосудорасширяющее действие
	Рост активности NO	Антиишемическое действие
	Подавление выработки эндотелинов	Уменьшение альбуминурии
Антитромботический	Подавление экспрессии клеточных молекул адгезии	Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек
	Подавление хемотаксиса моноцитов	Предупреждение послеоперационного тромбоцитоза и тромботических осложнений АКШ
	Торможение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена	
	Торможение агрегации тромбоцитов	
Влияние на атерогенез	Снижение образования окисленных ЛПНП	Противовоспалительное и антиоксидантное действие
	Уменьшение синтеза воспалительных цитокинов моноцитами	Антипролиферативное действие
	Уменьшение белка воспаления – СРБ	Восстановление барьерной функции эндотелия
	Подавление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток	Предотвращение постпрандиальной гиперлипидемии и ДЛП
		Предупреждение атеросклероза Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек
Другие кардиальные эффекты	Коррекция дисфункции эндотелия	Антиаритмическое действие
	Подавление оксидативного стресса	Профилактика рестенозов после ангиопластики
	Антитромботический эффект	Предупреждение кальциноза аортального и митрального клапанов
	Влияние на атерогенез	Гипотензивный эффект
	Снижение гипергомоцистеинемии у больных с пересаженными сердцем и почками	Регресс гипертрофии миокарда
		Уменьшение частоты отторжения трансплантата
Влияние на другие органы и системы	Коррекция дисфункции эндотелия	Снижение риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера
	Подавление оксидативного стресса	Снижение риска развития остеопороза, переломов костей
	Противовоспалительное действие	Снижение насыщения желчи ХС, растворение холестериновых камней
	Влияние на атерогенез	

Примечание. NO – оксид азота, АКШ – аортокоронарное шунтирование.



значительно увеличивается, что приводит к повышенному извлечению из крови ЛПНП и их предшественников – ЛПОНП, так как рецепторы распознают apoB и apoE, которые присутствуют в каждом ЛП. Это ведет к уменьшению содержания как ХС ЛПНП, так и ОХС в крови. Однако в клетках всегда имеется достаточное количество ХС для обеспечения нормального функционирования; не отмечено и нарушений образования стероидных гормонов надпочечниками. Статины могут подавлять в печени синтез аполипопротеинов В-100, С-2, С-3, Е а также синтез и секрецию ЛП, богатых триглицеридами (ТГ). Прием статинов приводит к небольшому уве-

личению уровня ХС ЛПВП, механизм которого еще до конца не изучен (высказывают предположения о прямом действии статинов на синтез ЛПВП) [5].

Плейотропные эффекты статинов

Помимо основного гиполипидемического действия, у статинов обнаружено много дополнительных фармакологических свойств. Это так называемые плейотропные, т.е. дополнительные эффекты препаратов, не зависящие от их основного механизма действия (табл. 1).

Чрезвычайно важной является их способность подавлять экспрессию клеточных молекул адгезии – гетеродимера интегрин (CD^{11b}/CD¹⁸ – суперсемейство β₂-интегринов), лейкоцитарного функционального антигена-1, межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), а также CD^{11b}-зависимой адгезии моноцитов [6–8].

Адгезия моноцитов к эндотелиальными клеткам, которые под влиянием разных стимулов (дислипидемия – ДЛП, турбулентность, цитокины) приобретают «активационный» фенотип, появляется уже на наиболее ранних этапах атерогенеза, тромбоза и воспаления. Развивается гиперэкспрессия клеточных молекул адгезии и провоспалительных цитокинов. Важная точка приложения действия статинов – подавление хемотаксиса моноцитов в результате ингибиции синтеза моноцитарного хемотаксического белка-1 [9].

Антитромботический эффект статинов проявляется в снижении агрегации тромбоцитов, уменьшении тромбогенеза за счет снижения активности тканевого

Поколение	МНН	Торговые названия	Разрешенные суточные дозы, мг
I	Ловастатин	Мевакор (кардиостатин, медостатин, ровакор, холетар)	20–40–80
	Правастатин	Липостат	10–20–40
	Симвастатин	Зокор (вазилип, симвастол, симвакард, симгал)	10–20–40–80
II	Флувастатин	Лескол	20–40–80
		Лескол XL	80
III	Аторвастатин	Липримар (аторис, торвакард, тулип)	10–20–40–80
IV	Розувастатин	Крестор® (мертенил)	10–20–40

	Правастатин	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин
Биодоступность	17	Менее 5	14	20
Период полувыведения, ч	1,7	1,9	14	19
Гидрофильность	+	-	-	+
Метаболизм системой Р-450	-	+	+	-
Активные метаболиты	-	+	+	-
Пути выведения	Почки/печень	Почки/печень	Преимущественно печень	Почки/печень

Препараты	Снижение ХС ЛПНП, %	Повышение ХС ЛПВП, %	Снижение ТГ, %
Розувастатин			
10	45,8	7,7	19,8
20	52,4	9,5	23,7
40	55,0	9,8	26,1
80	-	-	-
Аторвастатин			
10	36,8	5,7	20,0
20	42,6	4,8	22,6
40	47,8	4,4	26,8
80	51,1	2,1	28,2
Симвастатин			
10	28,3	5,3	11,9
20	35,0	6,0	17,6
40	38,8	5,2	14,8
80	45,8	6,8	18,2
Правастатин			
10	20,1	3,2	8,2
20	24,4	4,4	7,7
40	29,7	5,6	13,2
80	-	-	-

фактора и количества фрагментов тромбина, активации фибринолитической системы в результате подавления активности ингибитора плазминогена, несмотря на значительные различия в свойствах между молекулами разных препаратов [10], что вносит определенный вклад в стабилизацию нестабильных атеросклеротических бляшек.

Опыт клинического применения статинов

Клиническое применение 1-го статина началось с 1970 г., и к настоящему времени в мире зарегистрировано 8 препаратов – ловастатин, симвастатин, правастатин, церивастатин (запрещен к применению из-за неблагоприятных побочных эффектов), флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин. В нашей стране зарегистрированы 6 статинов, которые условно относятся к 4 поколениям:

I – ловастатин, симвастатин, правастатин;
II – флувастатин;
III – аторвастатин;
IV – розувастатин.

Их международные непатентованные (МНН) и оригинальные торговые названия и дозы приведены в табл. 2, а особенности фармакокинетических параметров статинов суммированы в табл. 3.

На сегодняшний день имеется большая доказательная база, свидетельствующая о высокой гиполипидемической эффективности статинов, наличии у них разносторонних плеiotропных эффектов, имеющих важное клиническое значение для больных с ССЗ, в том числе ИБС, а также об их способности снижать сердечно-сосудистый риск и улучшать прогноз.

Наибольшей гиполипидемической активностью обладают статины IV поколения: розувастатин (Крестор®, «АстраЗенека») и питавастатин (Ливадо, Kowa, Япония), который в нашей стране не зарегистрирован. Эти препараты в начальных дозах 5–10 мг/сут способны снижать уровень ХС ЛПНП на 45–50% от исходных значений. Гиполипидемическое действие статинов прямо пропорционально величине назначенной дозы.

Эффективность разных препаратов в эквивалентных дозах представлена в табл. 4. Наименьшим эффектом в отношении снижения ОХС и ХС ЛПНП обладают флувастатин и ловастатин, наибольшим – аторвастатин и розувастатин. Последние два препарата оказывают также выраженное гипотриглицеридемическое действие.

Степень повышения ХС ЛПВП на фоне лечения всеми статинами в обычных дозах небольшая (+4–8%), однако повышение дозы аторвастатина до 80 мг/сут приводит к уменьшению степени повышения ХС ЛПВП до +2,0–2,9%, в то время как назначение розувастатина в максимально разрешенной дозе 40 мг/сут вызывает повышение его до +9,6–14,7% [11, 12].

Розувастатин занимает особое место среди перечисленных статинов, что связано с наличием у него ряда преимуществ в отношении фармакологических и клинических свойств. По сравнению с другими статинами розувастатин обладает более мощным ингибированием фермента из-за наличия в молекуле метансульфониламидной группы. Ингибирование фермента обратимо, конкурентно с субстратом

Первичная профилактика						
Название исследования	Число больных	Статины, мг/сут	Длительность лечения, годы	Исходный ХС ЛПНП, мг/дл	Снижение ХС ЛПНП, %	Снижение риска, %
WOSCOPS	6495	Правастатин, 40	5	192	-26	Коронарные инциденты: -40
AFCAPS/ТехCAPS	6605	Ловастатин, 20–40	5,2	150	-25	Первый «крупный» коронарный инцидент: -37
						Фатальный и нефатальный ИМ: -40
						Потребность в реваскуляризации: -33
ASCOT-LLA	10 305	Аторвастатин, 10	3,3	130	-35	Все коронарные события: -29
						Первичная конечная точка (нефатальный ИМ и ИБС со смертельным исходом): -36
						Ишемический нефатальный инсульт: -27
JUPITER	17 802	Розувастатин, 20	1,9	108	-50	Общая смертность: -20
						Все случаи ИМ, инсульта, внезапной кардиальной смерти: -47

ГМГ-КоА-редуктазы и неконкурентно с косубстратом никотинамидадениндинуклеотидфосфата. Кроме того, розувастатин обладает в четыре раза большей афинностью к каталитическому центру ГМГ-КоА-редуктазы, чем естественный субстрат этого фермента, что обуславливает медленное восстановление активности фермента после расщепления ингибитора [13].

Высокая эффективность розувастатина в отношении показателей липидного профиля и его плейотропные эффекты доказаны в большом количестве клинических исследований, среди которых такие крупные, как GISSI-HF [14], CORONA [15] и JUPITER [16] и др. В частности, в исследовании GISSI-HF прием розувастатина 10 мг/сут сопровождался значительным снижением уровня ХС ЛПНП через 3 года с 3,16 до 2,31 ммоль/л (-27%). В исследовании CORONA благоприятные изменения липидного профиля (ХС ЛПНП снизился на 43,8%, ТГ – на 20,5%) и уменьшение уровня С-реактивного белка (СРБ) на 37,1% на фоне розувастатина в дозе 10 мг/сут сопровождалось меньшим числом госпитализаций и не приводили к каким-либо неблагоприятным эффектам.

Немаловажное значение имеет экономическая составляющая практически пожизненного применения гиполипидемической терапии. Лечение статинами снижает уровень ХС ЛПНП и риск ИБС, однако существенно влияет на бюджет здравоохранения. В США провели сравнение эффективности затрат на лечение розувастатином, аторвастатином, правастатином и симвастатином для снижения уровня ХС ЛПНП и достижения цели лечения по NCEP-III на основании данных исследования STELLAR. Розувастатин оказался наиболее экономически выгодным (cost-effective) статином [11].

Исторически эффективность статинов вначале была доказана в отношении вторичной профилактики конечных точек у больных с ССЗ атеросклеротического генеза, а затем были проведены исследования по возможности первичной профилактики у больных с факторами риска атеросклероза (табл. 5). Наступление клинического эффекта обусловлено стабилизацией «ранимых» желтых бляшек, подверженных разрыву вследствие уменьшения липидного ядра бляшки, снижения СРБ (реактанта острой фазы воспаления) и других маркеров воспаления (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α), уменьшения воспаления покрышки бляшки, влияния на агрегационное состояние тромбоцитов и улучшения функциональных свойств эндотелия: вазодилатации, уменьшения локальной констрикторной реакции сосудов.

Интенсивная липидснижающая терапия

В литературе широко обсуждается целесообразность достижения целевых значений липидного профиля у больных разных категорий. Это касается как больных с острым коронарным синдромом, так и больных со стабильными формами ИБС. Было показано, что для достижения стабилизации, а тем более регресса атеросклеротического процесса необходимо проводить более агрессивную гиполипидемическую терапию, снижая уровень ОХС на 50–60%. К примеру, в исследовании ASTEROID на фоне интенсивной терапии розувастатином (40 мг/сут, 24 мес) впервые с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования были продемонстрированы регресс размеров коронарной атеромы в одной артерии со стенозом до 50%, снижение ОХС на 33,9%, ХС ЛПНП – на 53,3% (достиг среднего уровня 1,6±0,5 ммоль/л), повышение ХС ЛПВП на 14,7% [12]. Даже снижение ХС ЛПНП, начиная с любого уровня на 1 ммоль/л приводит к снижению риска развития осложнений ССЗ на 22% [19].

Это послужило основанием для экспертов в Европе и США считать целевым уровнем у больных с ИБС и высоким риском развития ССЗ атеросклеротического генеза ОХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), а ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) и ниже [17, 18]. Для достижения этих уровней ОХС и ХС ЛПНП в настоящее время предлагается агрессивная терапия с применением высоких доз статинов: 40 мг/сут розувастатина, 80 мг/сут аторвастатина и пр.

Место статинов в современных рекомендациях

Статины и только статины в настоящее время являются препаратами 1-й линии для профилактики и лечения ССЗ атеросклеротического генеза с ДЛП типа IIa, IIb, III. Они имеют класс доказательности I A и занимают лидирующее положение в лечении больных с ИБС, а также являются уникальной группой препаратов, которая может быть эффективно использована в программах первичной и вторичной профилактики и приводит к достоверному снижению смертности у пациентов, страдающих ИБС и ее эквивалентами, а также с другими атерогенными заболеваниями жизненно важных органов у пациентов с сахарным диабетом, сочетанием ИБС и диабета.

Первичная цель липидснижающей терапии – достижение целевого уровня ХС ЛПНП. В настоящее время Европейские рекомендации по ведению пациентов с ДЛП в 2011 г. [19] и Российские рекомендации

(V пересмотр) по диагностике и коррекции липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012 г. [20] внесли принципиально новые понятия в лечение этой патологии. Прежде всего дано определение пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском, к которым отнесены лица с ИБС и другими ССЗ, подтвержденными неинвазивными или инвазивными методами исследования, с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), острым коронарным синдромом, операцией реваскуляризации миокарда, ишемическим инсультом, периферическим атеросклерозом. Для таких пациентов рекомендовано выбрать максимально агрессивную тактику гиполипидемической терапии с достижением уровня ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л. При невозможности достижения целевого уровня следует снизить исходный уровень ХС ЛПНП на 50% и более. К сожалению, применение статинов I и II поколений (ловастатин, флувастатин, правастатин, симвастатин) в максимальных дозах позволяет снизить уровень ХС ЛПНП лишь на 30–35%, в результате чего многие пациенты не достигают целевых показателей в соответствии с современными рекомендациями. Среди наиболее эффективных статинов именно розувастатин позволяет добиться целевого уровня ХС ЛПНП у большинства пациентов.

Вторичные цели гиполипидемической терапии – достижение целевых уровней ТГ $< 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $> 1,0$ ммоль/л у мужчин и свыше 1,2 ммоль/л у женщин при всех категориях риска, согласно Российским рекомендациям 2012 г. [20]. Повышенная концентрация ТГ в плазме крови увеличивает риск развития ССЗ атеросклеротического генеза как самостоятельный фактор, так и в комплексе с другими факторами риска (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, повышенные уровни провоспалительных и протромботических биомаркеров). Гипертриглицеридемия приводит к повышению активности печеночной липопротеидлипазы и ускоренному катаболизму ХС ЛПВП, т.е. снижению концентрации защитного ХС ЛПВП. В исследовании STELLAR было получено практически равнозначное снижение уровня ТГ при приеме розувастатина (10–40 мг/сут) и аторвастатина (10–80 мг/сут) на 20–26% и 20–28% соответственно. В группах симвастатина и правастатина снижение ТГ было несколько меньше – на 12–18% и 8–13% соответственно. В группе с признаками метаболического синдрома (811 пациентов) с более высокими исходными значениями гипертриглицеридемии снижение уровня ХС ЛПНП составило для розувастатина (10–40 мг/сут) 50%, правастатина (10 мг/сут) – 20%. [11].

Все статины умеренно повышают уровень антиатерогенного ХС ЛПВП. В исследовании STELLAR правастатин (10–40 мг/сут) повысил уровень ХС ЛПНП на 3–6% ($p < 0,001$), далее – по возрастающей: симвастатин (10–80 мг/сут) – на 5–7%, аторвастатин (10–80 мг/сут) – на 6–9%, наибольшая эффективность выявлена у розувастатина (10–40 мг/сут) – на 8–10%.

Статин IV поколения розувастатин в большей степени снижал уровень АпоВ (на 37–45%) в сравнении со статинами более ранних поколений: симвастатин – на 22–34,7%, правастатин – на 15–23%. Некоторое повышение уровня АпоА-I белка (на 8,8%) получено у больных, принимавших розувастатин 20 мг/сут, – более значимо, чем в группах аторвастатина 40 и 80 мг/сут [12].

Точный механизм повышения уровня ХС ЛПВП при лечении статинами остается не до конца яс-

ным. Специально спланированные исследования свидетельствуют о том, что только розувастатин дозозависимо повышает концентрации ХС ЛПВП, размеры частиц ХС ЛПВП, долю ХС ЛПВП, содержащих Апо-1, последнее связано со значительным дозозависимым снижением концентрации ТГ и уменьшением катаболизма Апо-1 при неизменном уровне его продукции.

Безопасность терапии статинами

Профиль безопасности статина имеет большое значение при выборе долгосрочной терапии. Ловастатин, симвастатин и аторвастатин в значительной мере метаболизируются изоформой СYP3A4 P-450, которая активно используется в метаболизме 30% разных лекарственных препаратов, выступающих в качестве ингибиторов или субстратов этой ферментной системы (такие как интраконазол, гемфиброзил) с повышением концентрации упомянутых статинов в несколько раз и увеличением риска миотоксичности. Церивастатин обладает наибольшей липофильностью из статинов и мощнейшим угнетением пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, приводит к большой частоте рабдомиолиза, вследствие чего был запрещен к применению в клинической практике.

Препараты флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин, метаболизируемые преимущественно другими изоформами P-450 (СYP2C9, СYP2C19), характеризуются улучшенной переносимостью. В частности, при их применении зарегистрировано меньшее число случаев миопатии, фатального и нефатального рабдомиолиза. Розувастатин, обладающий наибольшей гиполипидемической активностью и длительностью полувыведения, метаболизируется изоферментом 2C19 системы P-450 со снижением активности на 10%. Розувастатин менее липофилен, чем другие статины (за исключением правастатина), что означает меньшую степень проникновения во внепеченочные ткани и меньший потенциал развития миотоксичных эффектов.

Заключение

К настоящему времени доказано, что статины являются «стратегическими» препаратами для лечения больных с ИБС, атеросклерозом, способными снижать сердечно-сосудистую и общую смертность. Можно сказать, что снижение 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 может значительно снизиться, если пациентов лечить достаточно долго с достижением целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л и снижением высокочувствительного СРБ < 1 мг/л.

При выборе конкретного препарата практический врач должен руководствоваться данными о преимуществах и недостатках того или иного препарата. Особое место среди статинов занимает розувастатин (Крестор®, «АстраЗенека»), благодаря наличию у него ряда преимуществ фармакологических и клинических свойств. По сравнению с другими статинами он обладает более мощным ингибированием фермента за счет метансульфониламидной группы и наибольшей гиполипидемической активностью (снижение уровня ХС ЛПНП на 45–50% от исходных значений) в сочетании хорошей переносимостью и экономическими преимуществами.

Литература

1. The Demographic Yearbook of Russia. 2010. Federal State Statistical Service (Rosstat). Moscow, 2010. (Демографический ежегодник России, 2010).
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update: A Report From the American Heart Association Circulation 2012; 125: e2–e220: originally published online 2011 <http://circ.ahajournals.org/content/125/1/e2>
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (II пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Прил. 4.
4. Томпсон ГР. Руководство по гиперлипидемии. MSD 1991; 255.
5. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. New Engl J Med 1999; 498–511.
6. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA-reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. J Am Col Cardiol 1997; 30: 1212–27.
7. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. Nat Med 2001; 7: 687–92.
8. Frenette PS. Lockin a leukocyte integrin with statin. New Engl J Med 2001; 345: 1419–21.
9. Kreuzer J, Bader J, Jabn L et al. Chemotaxis of the monocyte cell line U937: dependence on cholesterol and early mevalonate pathway products. Atherosclerosis 1991; 90: 203–9.
10. Essing M, Nguyen G, Prie D et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranyl geranylation and Rho proteins. Circ Res 1998; 83: 683–90.
11. Hirsch M, O'Donnell JC, Jones P. Rosuvastatin is cost-effective in treating patients to low-density lipoprotein-cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin: analysis of the STELLAR trial. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005; 12: 18–28.
12. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. The ASTEROID Trial. JAMA 2006; 295 (13): 1556–65.
13. Rubba P, Marotta G, Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 343–52.
14. 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: 1231–9.
15. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248–61.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195–207.
17. Kiran K, Khusb, Waters D. Higher dose of potent statin better for high-risk patients. Cleveland Clinic J Med 2004; 1 (8): 609–16.
18. VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel. Reversal and PROVE-AT. Updated versions may be found <http://www.vapbm.org> april 2004.
19. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 32 (14): 1769–818.
20. Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Рос. журн. 2012; 4 (96). Прил. 1.