

---

Министерство здравоохранения  
и социального развития Российской Федерации  
Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М.Сеченова**

**Т.Е.Морозова, О.А. Вартанова**

# **СТАТИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

Москва 2011

Силиция-Полиграф

УДК 616.1  
ББК 54.10

**Рецензенты:**

**Оганов Р.Г.** – директор ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития России, академик РАМН, профессор, д.м.н.

**Зырянов С.К.** – профессор кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, д.м.н.

***Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей.***

**Морозова Т.Е., Вартанова О.А.. Статины в клинической практике. Учебное пособие. – М.: Силиция-Полиграф, 2011. – с. 72.**

В учебном пособии, посвященном вопросам рационального выбора наиболее распространенных в клинической практике гиполипидемических средств – статинов, с позиций доказательной медицины представлена их подробная фармакологическая характеристика, гиполипидемические и плейотропные эффекты, способность влиять на атерогенез. Особое внимание уделено возможностям их использования в различных клинических ситуациях, эффективности при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, вопросам безопасности при длительном применении. Эти данные помогут практическому врачу сделать рациональный выбор лекарственного средства для коррекции атерогенных дислипидемий, первичной и вторичной профилактики атеросклероза и в конечном итоге – продлить жизнь пациентам.

Учебное пособие предназначено для последипломного профессионального образования врачей различных специальностей: интернов, ординаторов, аспирантов и врачей, обучающихся в системе дополнительного профессионального образования, по специальностям: терапия, кардиология, клиническая фармакология, общая врачебная практика (семейная медицина).

ISBN 978-5-9901860-4-0



9 785990 186026

© Т.Е. Морозова, О.В. Вартанова, 2011  
© Издательство «Силиция-Полиграф», 2011

## Содержание

Список сокращений .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА .....	7
Алгоритмы обследования и критерии диагностики дислипидемий .....	7
Стратификация факторов риска атеросклероза и его осложнений .....	17
Целевые уровни атерогенных липидов и липопротеидов .....	19
Принципы фармакотерапии нарушений липидного обмена .....	19
Основные направления модификации образа жизни больного атеросклерозом или с факторами риска .....	23
Оценка эффективности гиполипидемической фармакотерапии .....	30
ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ .....	31
КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ КЛАССА СТАТИНОВ .....	32
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ .....	34
Гиполипидемическое действие .....	34
Плейотропные эффекты .....	35
Уменьшение дисфункции эндотелия .....	36
Антитромботический эффект .....	37
Влияние на атерогенез .....	38
Другие эффекты статинов .....	39
МЕСТО СТАТИНОВ В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ .....	41
НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СТАТИНОВ .....	43
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ В РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ .....	45
Первичная профилактика при сердечно-сосудистых заболеваниях .....	45
Вторичная профилактика при сердечно-сосудистых заболеваниях .....	46
Пожилые пациенты .....	47
Низкий уровень ХС ЛНП .....	47
Семейная гиперхолестеринемия .....	47
Сахарный диабет .....	47
Хроническая сердечная недостаточность .....	48
Атеросклероз церебральных и периферических сосудов .....	48
Интенсивная липидснижающая терапия .....	49
ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ .....	50
Побочные эффекты .....	50
Противопоказания и предостережения к назначению статинов .....	52
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАТИНОВ .....	54
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА .....	56
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ .....	57
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТАТИНОВ .....	65

## Список сокращений

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВГН	– верхняя граница нормы
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ЛП-а	– липопротеиды а-малое
ЛПП	– липопротеиды промежуточной плотности
ОКС	– острый коронарный синдром
ОХС	– общий холестерин
СД	– сахарный диабет
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
ТГ	– триглицериды
ФР	– факторы риска
ХСН	– хроническая почечная недостаточность
ХС	– холестерин
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
СРБ	– С – реактивный белок
ОН	– оксид азота

## ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз – единственная болезнь человека, генетически предназначенная каждому. Его основные клинические проявления – ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания сосудов головного мозга – имеют огромную социальную значимость, так как по данным статистики являются основными причинами смертности и инвалидности взрослого населения экономически развитых стран мира и имеют тенденцию к прогрессированию. Замедлить течение атеросклероза и сделать его более доброкачественным – одна из основных задач фармакотерапии.

Особое значение в патогенезе атеросклероза имеют нарушения метаболизма липидов, в первую очередь, холестерина (ХС), который играет важную роль в различных процессах жизнедеятельности. Большая часть ХС синтезируется в печени (70-75%), меньшая – поступает из пищи (25-30%), транспорт его в кровяное русло осуществляется в составе липопротеидов. В зависимости от плотности, размеров и наличия апобелков различают следующие липопротеиды: низкой плотности (ЛНП), очень низкой плотности (ЛОНП), промежуточной плотности (ЛППП) и высокой плотности (ЛВП). Основным переносчиком ХС в органы и ткани являются ЛНП. По данным эпидемиологических исследований была установлена достоверная прямая связь между высоким уровнем общего холестерина (ОХС) и повышенным риском развития ИБС. Кроме того выявлена обратная зависимость – снижение повышенного уровня ОХС, в частности ХС ЛНП, уменьшает риск развития ИБС.

Существуют дополнительные механизмы усиления атерогенности ЛНП в результате следующего каскада процессов модификации их в плазме крови: десалирование, потеря липидов, уменьшение размера частицы, увеличение электроотрицательного заряда, перекисное окисление липидов ЛНП.

ХС ЛВП является единственным антиатерогенным липопротеидом, который осуществляет «обратный» транспорт ХС из тканей, в том числе и из стенок артерий. Кроме того, свои протекторные свойства ХС ЛВП осуществляет за счет противовоспалительных, антиоксидантных, антиагрегантных и профибринолитических свойств. В результате многочисленных эпидемиологических исследований было доказано, что низкий уровень ХС ЛВП является независимым фактором риска ИБС.

Лечение атеросклероза стало возможным благодаря серии блестящих открытий последних двух десятилетий, главными из которых являются:

рецепторная теория обмена липидов и основанная на ней терапия статинами, или ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы; учение о паракринной функции эндотелия, синтезирующего эндотелины и систему L-аргинин-окись азота, а также практика медицинских исследований, основанных на достоверных доказательствах.

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

В настоящее время гиполипидемическая терапия статинами рассматривается как долговременная стратегия первичной и вторичной профилактики ССЗ и тяжелых ишемических исходов: смерть, инсульт, инфаркт при хорошей переносимости и высокой безопасности этих средств. Принимая решение о необходимости терапии и характере ее режима, целевых уровнях липопротеинов в соответствии с действующими рекомендациями, следует учитывать соотношение пользы и риска для конкретного пациента.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

### Алгоритмы обследования и критерии диагностики дислипидемий

Главная долгосрочная цель первичной профилактики атеросклероза – уменьшение риска заболеваемости атеросклерозом, вторичной профилактики – максимальное снижение клинических проявлений, осложнений атеросклероза (ИМ, инсульта, гангрены конечностей) и риска фатальных исходов ССЗ.

В диагностике атеросклероза применяют следующие методы исследования:

- сбор анамнестических данных с учетом семейного анамнеза;
- физическое обследование (выявление ксантом, ксантелазм, утолщения ахиллова сухожилия, липоидной дуги и др.);
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки с особым вниманием к состоянию аорты;
- ультразвуковое исследование артерий при гиперхолестеринемии:
  - определение толщины комплекса интимы-медии сонных артерий,
  - выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях,
  - выявление стенозирующего поражения артерий: сонных, позвоночных, почечных, бедренных;
  - определение лодыжечно-плечевого индекса давления для диагностики и оценки степени выраженности атеросклероза артерий нижних конечностей ( $<0,9$  является независимым фактором, предсказывающим развитие сердечно-сосудистого события – нестабильной стенокардии, нефатального ИМ, «сердечной» смерти);
- определение коронарного кальция и проведение неинвазивной коронарографии с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ);
- коронароангиография по показаниям;
- магнитно-резонансная ангиография безконтрастная и контрастная (сонных артерий артерий и сердца);
- развернутый липидный профиль плазмы крови: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, индекс атерогенности;
- определение ЛП (а) в случае развития ИМ или инсульта у лиц без отчетливых признаков нарушения липидного обмена;

- биохимический анализ крови (в том числе уровни глюкозы крови натощак и мочевой кислоты);
- СРБ в мг/л;
- при подозрении на наследственную дислипидемию проводят генетический анализ в специализированных лабораториях и клиниках.

При выявлении значимой дислипидемии применяют дополнительные методы исследования для определения возможных причин вторичной гиперлипидемии:

- определение уровня гликозилированного гемоглобина у больных СД;
- биохимический анализ крови (оценка функции печени, почек, активности щелочной фосфатазы, уровня белка в крови);
- общий анализ мочи, определение суточной протеинурии;
- оценка функции щитовидной железы: уровень гормонов щитовидной железы, УЗИ щитовидной железы.

Принципиальными задачами лечения атеросклероза является снижение уровня атерогенных липопротеидов до целевых значений и коррекция всех факторов риска.

### **Алгоритм ведения больных с риском развития и прогрессирования атеросклероза:**

- Исследовать липидный профиль и выявить атерогенную дислипидемию.
- Определить наличие и выраженность факторов риска атеросклероза.
- Оценить суммарный сердечно-сосудистый риск фатальных исходов ССЗ (для регионов Европы с высоким сердечно-сосудистым риском, куда входит Россия) в соответствии с полом, возрастом, САД, ОХС и статусом курения по шкале SCORE (таблица 7).
- Разработать план мероприятий по снижению риска у данного больного:
  - отказ от курения;
  - выбор здорового питания;
  - увеличение физической активности;
  - снижение избыточной массы тела;
  - достижение целевых уровней АД у больных АГ, СД;
  - коррекция заболеваний, вызывающих вторичную гиперлипидемию.
- При наличии показаний (таблица 8) в соответствии с категорией риска ССЗ назначить медикаментозное лечение для первичной (при еще неразвившемся заболевании) или вторичной профилактики (при имеющихся клинических проявлениях) атеросклероза и заболеваний, ассоциированных с ним.

Профилактические мероприятия эффективнее, когда осуществляются у пациентов с очень высоким риском ССЗ.

Критерии нормальных уровней липидов и аполипотеинов для людей старше 20 лет без клинических проявлений атеросклероза приведены в таблице 1 в соответствии с Российскими рекомендациями «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения



атеросклероза», 2009г. Все показатели даны в 2-х системах единиц: в ммоль/л и в мг/дл.

Таблица 1

**Критерии нормальных уровней  
липидов и аполипопротеинов плазмы крови**

Липиды	Формула расчета	Норма	
		Лица без клинических проявлений атеросклероза	
		ммоль/л	мг/дл
ОХС		<5,0	<190
ТГ		<1,7	<150
ХС ЛВП		м >1,0 ж >1,2	>40 >45
ХС ЛОНП	По Фридвальду, если ТГ <400 мг/дл (4,5ммоль/л): в мг/дл – ТГ/5; в ммоль/л – ТГ/2,2		
ХС ЛНП	ОХС-ХС ЛВП-ХС ЛОНП	<3,0	<115
ИА (по Климову А.Н.)	$\frac{ОХС-ХС ЛВП}{ХС ЛВП}$		<4,0
ЛП (а)*		<0,51	<20
апо В		<2,3-4,2	<90-160
апо AI		<2,3-4,2	<90-160
апо В/апо AI		<1,0	

Перевод из мг/дл в ммоль/л: ХС – разделить на 38,7  
ТГ – разделить на 88,5

Перевод из ммоль/л в мг/дл: ХС – умножить на 38,7  
ТГ – умножить на 88,5

*Примечание:* \* ЛП (а) не является обязательным параметром липидограммы и определяется в случае развития ИМ или инсульта у лиц без отчетливых признаков нарушения липидного обмена.

При первичном обращении к врачу у больных без клинических проявлений атеросклероза необходимо определить в крови уровни ОХС и ТГ. Развернутый липидный профиль исследуют при повышении одного из этих параметров или у больных ССЗ атеросклеротического генеза. Уровни ОХС, ТГ и ХС ЛВП определяют непосредственно лабораторным путем, ХС ЛОНП и ХС ЛНП при концентрации ТГ <4,5 ммоль/л (<400 мг/дл) вычисляют по формуле Фридвальда: ХС ЛОНП в ммоль/л = ТГ/2,2 и ХС ЛОНП в мг/дл = ТГ/5; ХС ЛНП = ОХС-ХС ЛВП – ХС ЛОНП.

Если ТГ >4,5 ммоль/л (>400 мг/дл), то ХС ЛНП определяют методом ультрацентрифугирования.

Для определения соотношения атерогенных ЛП к неатерогенным ЛП вычисляют индекс атерогенности (ИА) по Климову А.Н. (1999), который в норме не должен превышать 4,0.

Апо В, входящий в состав ЛНП, и апо А1, входящий в состав ЛВП, обладают большим прогностическим значением, чем уровень ХС ЛНП и ХС ЛВП. Причем более информативным показателем является величина соотношения апо В/апо А1.

При исследовании липидного профиля необходимо соблюдать ряд принципов, чтобы избежать выраженной вариабельности показателей липидов.

#### **Условия определения липидного профиля крови:**

- Исследование проводить в плазме венозной крови, взятой натощак (**через 10-14 часов голодания**), чтобы избежать постпрандиального увеличения ТГ и погрешностей в расчете ХС ЛНП по формуле Фридвальда. Пить воду разрешается.
- Запрещается прием алкоголя за сутки до исследования, т. к. он замедляет постпрандиальное удаление жиров, увеличивает уровень ТГ.
- Не исследовать липидный профиль после форсированного диуреза на фоне приема диуретика; повышенного диуреза, вызванного приемом кофе; при резком изменении положения тела из лежачего в сидячее или стоячее; после острого эмоционального стресса, т. к. вследствие изменения гемоконцентрации относительно увеличиваются уровни липидов крови
- Истинный уровень липидов у больных острым ИМ можно определить только через 24 дня, т. к. в момент развития ИМ уровень ОХС снижается, затем постепенно нарастает к третьей неделе до исходного уровня. Несмотря на это, липидный профиль больным острым ИМ исследуют, рекомендовано раннее назначение гиполипидемических средств (статинов) в стационаре.
- Истинный уровень липидов у больных после больших операций, острых инфекций и травм можно определить только через 3 мес, т. к. данные состояния повышают концентрацию белков «острой фазы», цитокины, в результате чего снижаются уровни ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, повышаются ТГ и ЛП (а).

Определение уровня ОХС плазмы крови целесообразно проводить у всех больных, обратившихся в медицинское учреждение. При уровнях ОХС выше 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) следует сообщить об этом пациенту, информировать о методах оздоровления образа жизни. Через 2-6 месяцев необходимо сделать повторный анализ крови с расширенным определением липидных параметров для определения дальнейшей тактики ведения больного.

Дифференцированная оценка уровней липидов крови приводится в таблице 2.

При очень высокой гиперхолестеринемии необходимо исключить вторичную или генетически детерминированную гиперлипидемию.

Гипертриглицеридемией считается уровень ТГ >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл). При уровне ТГ >11,3 ммоль/л (>1000 мг/дл) высок риск развития панкреатита.

Таблица 2

## Интерпретация уровней липидов крови при дислипидемиях

Показатели	Уровни липидов крови		Интерпретация
	ммоль/л	мг/дл	
ОХС	<5,0	<190	Нормальный
	5,0 – 6,18	190 – 239	Пограничный
	6,2 – 7,7	240 – 299	Высокий
	≥7,8	≥300	Очень высокий (возможно генетически детерминированная гиперлипидемия)
ХС ЛНП	<2,0	<77	Оптимальный
	2,0 – 3,3	77 – 129	Субоптимальный
	3,4 – 4,1	130 – 159	Пограничный
	4,2 – 4,8	160 – 189	Высокий
	≥4,9	≥190	Очень высокий (возможно генетически детерминированная гиперлипидемия)
Триглицериды	<1,7	<150	Нормальный
	1,7 – 2,2	150 – 199	Пограничный
	2,3 – 5,6	200 – 499	Высокий
	≥5,7	≥500	Очень высокий
	>11,3	>1000	Высокий риск развития панкреатита
ХС ЛВП	<1,0	<40	Низкий
	≥1,0	≥40	Оптимальный
	≥1,56	≥60	Высокий

Гипоальфахолестеринемией считается снижение уровня ХС ЛВП <0,9 ммоль/л (<35 мг/дл).

При наличии клинических проявлений атеросклероза, ИБС и ее эквивалентов, при определении показаний к медикаментозному лечению целесообразно оценивать уровень наиболее атерогенных ЛНП. Очень высокий уровень ХС ЛНП может быть генетически детерминирован, необходимо также исключить вторичную гиперхолестеринемия, в первую очередь гипотиреоз.

Увеличение ИА, а также низкий уровень ХС ЛВП свидетельствуют о повышенном риске атеросклероза и являются основанием для коррекции дислипидемии даже при пограничной гиперхолестеринемии.

Клинические наблюдения показали, что увеличение содержания апо В и снижение апо АI, высокое, более 1,0 их соотношение характерно для больных с выраженным атеросклерозом, в частности, коронарных сосудов.

В практической деятельности врача для дифференцированного подбора гиполипидемических препаратов удобно использовать схематичное изображение классификации гиперлипидемий по фенотипам ВОЗ (таблица 3).

Таблица 3

## Классификация гиперлипидемий по фенотипам (ВОЗ)

Фенотип ГЛП	ОХС плазмы	ХС ЛНП	ТГ	Нарушение липопротеидов	Атерогенность	Встречаемость
I	↑, N	N, ↓	N, ↑	Избыток хиломикрон	Неатерогенен	<1%
II а	↑	↑	N	↑ ЛНП	+++	10%
II б	↑	↑	↑↑	↑ ЛНП ↑ ЛОНП	+++	40%
III	↑	N, ↓	↑↑	↑ ЛПП ↑ ремнантов (остатков) хиломикрон	+++	<1%
IV	N, ↑	N	↑↑	↑ ЛОНП	+ (++*)	45%
V	↑↑	N	↑↑↑	Избыток хиломикрон ↑ ЛОНП	+	5%

*Примечание:* ↑ – повышение концентрации; ↓ – понижение концентрации; \* – IV фенотип является атерогенным, если ему сопутствует низкая концентрация ХС ЛВП, а также другие метаболические нарушения (гипергликемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе).

Тип гиперлипидемии у больного может изменяться с одного на другой под влиянием диеты, изменения массы тела и гиполипидемического лечения.

Каждый из перечисленных фенотипов гиперлипидемий по ВОЗ может быть как первичным – генетически предопределенным, так и вторичным – в ответ на факторы окружающей среды или основные заболевания. При наличии дислипидемии в первую очередь необходимо исключить вторичную гиперлипидемию.

**Вторичные дислипидемии** – осложняют течение ряда заболеваний и синдромов, а также могут быть связаны с приемом некоторых лекарственных препаратов (таблица 4).

Для успешной коррекции вторичных ГЛП необходимо выявить и лечить основное заболевание. Адекватная заместительная гормональная терапия может привести к нормализации уровня липидов крови у больных гипотиреозом, СД. Однако в последнем случае показано обязательное пожизненное применение статинов для предотвращения макроангиопатий и их осложнений.

В случае злоупотребления алкоголем необходим полный отказ от употребления спиртных напитков. У больных с необратимыми заболеваниями почек (ХПН, нефротический синдром) необходима сопутствующая гиполипидемическая терапия.

Если при медикаментозной терапии предположительно первичной или вторичной гиперлипидемии наблюдается рефрактерность, то стоит заподозрить ее первичный моногенный характер. Во всех сомнительных

Таблица 4

**Заболевания (состояния),  
сопровождающиеся вторичными дислипидемиями**

С преимущественным повышением ОХС:	С преимущественным повышением ТГ	Снижение уровня ХС ЛВП
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Питание с повышенным содержанием насыщенных жиров</li> <li>• Гипотиреоз</li> <li>• Первичный билиарный цирроз</li> <li>• Холестаз</li> <li>• Нефротический синдром</li> <li>• Синдром Иценко-Кушинга</li> <li>• Острая интермиттирующая порфирия</li> <li>• Моноклональная гаммапатия</li> <li>• Неврогенная анорексия</li> <li>• Терапия:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– оральными контрацептивами</li> <li>– кортикостероидами</li> <li>– андрогенами</li> <li>– иммуносупрессорами (циклоспорином)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диета, богатая углеводами</li> <li>• Ожирение</li> <li>• Булимия</li> <li>• Избыточное потребление алкоголя</li> <li>• Сахарный диабет</li> <li>• Хроническая почечная недостаточность</li> <li>• Панкреатит</li> <li>• Системная красная волчанка</li> <li>• Гипопитуитаризм</li> <li>• Болезнь Гоше</li> <li>• Липодистрофия</li> <li>• Подагра</li> <li>• Полицитемия</li> <li>• Беременность</li> <li>• Терапия:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– тиазидными диуретиками</li> <li>– неселективными бета-адреноблокаторами</li> <li>– глюкокортикостероидами</li> <li>– эстрогенами</li> <li>– тамоксифеном</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диета, обогащенная полиненасыщенными жирами</li> <li>• Курение</li> <li>• Сахарный диабет</li> <li>• Цирроз печени</li> <li>• Холестаз</li> <li>• Болезнь Крона</li> <li>• Лимфоматоз</li> <li>• Кахексия</li> <li>• Ожирение</li> <li>• Терапия:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– прогестеронами</li> <li>– анаболическими стероидами</li> <li>– тестостероном</li> <li>– неселективными бета-адреноблокаторами</li> </ul> </li> </ul>

случаях необходимо обследовать ближайших родственников больного: выявление различных или однотипных вариантов ГЛП свидетельствует в пользу наследственного характера нарушений липидного обмена у обследуемого больного.

**Первичные гиперлипидемии.** Клиническая классификация гиперлипидемии предлагает подразделение наследственных первичных ГЛП на полигенные и моногенные (таблица 5). Фенотипы гиперлипидемий, встречающиеся при первичных и вторичных ГЛП, указаны в соответствующих колонках данной таблицы.

В проявлении множественных генетических детерминант ведущую роль играют внешние факторы: характер питания, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела, вследствие чего повышается уровень ОХС.

**Полигенные наследственные ГЛП.** Большинство всех ГЛП приходится на первичную наследственную полигенную ГЛП, т. е. на банальные случаи гиперхолестеринемии и/или гипертриглицеридемии, встречающиеся в повседневной практике. Наследственная предрасположенность определяется не локальной генетической аномалией, а совокупностью аномальных генов, идентификация которых в настоящее время невозможна. Выявление и коррекция полигенной ГЛП являются основными задачами профилактики конечных точек ССЗ атеросклеротического генеза. Примером полигенной

Таблица 5

## Клиническая классификация гиперлипидемий и дислипидемий

Первичные ГЛП			Вторичные ГЛП	
Наследственные ГЛП	Фенотип	Встречаемость	Этиология	Фенотип
I. Полигенные ГЛП	IIa, IIб, IV	85-90%	Сахарный диабет	IV, ↓ ЛВП, IIб
II. Моногенные ГЛП:		10-15%	Гипотиреоз	IIa, IIб
• Семейная гиперхолестеринемия - гомозиготная - гетерозиготная	IIa	1:1000000 1:300-350	Первичный билиарный цирроз печени	IIa, IIб
• Семейная эндогенная гипертриглицеридемия	IV	1:300	Холестаз	IIa, IIб
• Семейная комбинированная гипертриглицеридемия	IIб	1:100	Нефротический синдром	IIa, IIб
• Дисбеталипопротеидемия (аномалия апо E)	III	1:5000	Хроническая почечная недостаточность	IV
• Семейная хиломикронемия (дефицит апо C-II)	V	1:1000000	Избыточное употребление алкоголя	IV
• Гипоальфапопротеидемия			Терапия БАБ, тиазидами	IV, IIa, IIб, ↓ ЛВП

наследственной ГЛП является **полигенная гиперхолестеринемия** (относится к II а фенотипу по классификации ВОЗ), которая довольно распространена в популяции и, в отличие от семейной гиперхолестеринемии, характеризуется умеренным повышением концентрации ОХС.

**Моногенные наследственные ГЛП.** Наследственные первичные моногенные ГЛП представляют собой генетические заболевания, передающиеся по аутосомно-доминантному или рецессивному типу с четким характером наследования в семьях. Обычно моногенные ГЛП выявляются не менее, чем у половины близких родственников больных. На долю первичных моногенных ГЛП приходится 10-15% всех случаев ГЛП, содержание липидов крови гораздо выше и прогноз хуже, чем у лиц с полигенной ГЛП.

**Семейная гиперхолестеринемия (II а фенотип).** Моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, т. е. не связано с полом и проявляется в любом случае при получении дефектного гена. В основе – мутация гена, кодирующего структуру и функцию рецептора к апо В/Е ЛНП.

Выделяют гомозиготную и гетерозиготную формы заболевания. **При гомозиготной форме** рецепторы к ЛНП практически полностью не функционируют, ОХС в 4-5 раз превышает норму (20,7 – 25,8 ммоль/л, 800-1000 мг/дл).

**При гетерозиготной форме** функционирует половина рецепторов к ЛНП, ОХС >нормы в 2 раза (9-10,3 ммоль/л, 350-400 мг/дл). В раннем возрасте развиваются клинические проявления атеросклероза: атеросклеротический

стеноз устья аорты, стеноз устья почечных артерий, ИБС. Многие умирают, не достигнув 30-40 летнего возраста, ИБС развивается в 4-5 декаде жизни. Патогномоничный признак – ксантоматоз: отложение эфиров ХС в области разгибательных поверхностей тыла кисти, локтевых и коленных суставов, ахиллова сухожилия со значительным его утолщением.

Предварительный диагноз ставится на основании выявления ксантом, высокого уровня ОХС, отягощенного семейного анамнеза (преждевременное развитие ИБС среди ближайших родственников). Окончательный диагноз ставится после проведения генетического анализа в специализированных клиниках, где также подбирается терапия статинами, в тяжелых случаях до-бавляют плазмаферез или иммуносорбцию ЛНП.

Вариантом семейной гиперхолестеринемии считается семейный дефект апо В-100 в результате аутосомно-доминантной генетической аномалии, при которой значительно повышен уровень ЛНП. Дефект вызван мутацией одного нуклеотида, приводящей к замещению аргинина на глютамин в апо В-100. Уменьшается сродство ЛНП к рецепторам В/Е. Встречается несколько реже, чем семейная гиперхолестеринемия, отличается от нее отсутствием сухожильных ксантом, более низким уровнем ОХС.

#### **Алгоритм диагностики семейной гиперхолестеринемии по критериям британского руководства (S. Broom)**

##### **«Определенная» семейная гиперхолестеринемия:**

– у взрослых ОХС >7,5 ммоль/л или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (исходные уровни или самые высокие уровни липидов на терапии), у детей <16 лет ОХС >6,7 ммоль/л или ХС ЛНП >4,0 ммоль/л;

– обязательно наличие сухожильного ксантоматоза у родственников 1-ой степени родства (родители, дети), или у родственников 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

– **или** у взрослых ОХС >7,5 ммоль/л или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (исходные уровни или самые высокие уровни липидов на терапии);

– **или** позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутацию гена ЛНП-рецептора или мутацию гена апоВ-100.

##### **«Возможная» семейная гиперхолестеринемия:**

– у взрослых ОХС >7,5 ммоль/л или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (исходные уровни или самые высокие уровни на терапии), у детей <16 лет ОХС >6,7 ммоль/л или ХС ЛНП >4,0 ммоль/л;

– наличие одного из нижеперечисленного:

а). Отягощенный семейный анамнез (ИМ) ≤50 лет у родственника 2-й степени родства, ≤ 60 лет у родственника 1-й степени родства;

б). У взрослого 1-й или 2-й степени родства ОХС >7,5 ммоль/л;

в). У ребенка или родственника 1-й степени родства ОХС >6,7 ммоль/л.

##### **ДНК диагностика семейной гиперхолестеринемии**

К настоящему времени установлены мутации трех генов, которые вызывают семейную гиперхолестеринемия (ген ЛНП рецептора, ген апопротеина апо В-100 и ген фермента-конвертазы рецептора ЛНП – PCSK9). ДНК – тест

имеет высокую чувствительность (90-99,5%), но не всегда дает положительный ответ, вероятно, из-за большого числа их мутаций, определяющих ее развитие.

**Семейная эндогенная гипертриглицеридемия** (IV, реже как V фенотип) встречается с частотой 1:300, характеризуется повышением уровня ЛОНП. Тип наследования – доминантный. Характер генетической мутации не установлен, хотя имеются указания на дефект гена белка апо С-II, который активирует липопротеидлипазу. При IV типе семейной гипертриглицеридемии уровень ТГ колеблется в пределах 2,3 – 5,6 ммоль/л (200 – 500 мг/дл), в то время как при V типе может достигать 11,3 ммоль/л (1000 мг/дл), ХС ЛНП в норме или снижен, ОХС несколько повышен. Семейная гипертриглицеридемия в одних семьях сопровождается развитием ИБС, в других – нет. Выраженная изолированная гипертриглицеридемия опасна развитием острого панкреатита.

**Дисбеталипопротеидемия** (III фенотип ГЛП) относится к наиболее редким моногенным формам первичных ГЛП, частота в популяции 1:5000. Передается по аутосомно-рецессивному типу, связана с наличием мутантной формы апо E-апо E<sub>2</sub>. В норме этот аполипопротеин опосредует связывание ремнантных частиц, образующихся при катаболизме ХС и ЛОНП с В/Е рецепторами печени, с последующим извлечением их из крови. При III фенотипе ремнантные частицы (бета – ЛОНП = ЛПП) накапливаются в крови, повышается уровень ОХС, ТГ. Для клинического проявления кроме генетического дефекта необходим ряд факторов: СД II типа, ожирение, злоупотребление алкоголем, гипотиреоз. Поэтому заболевание, как правило, развивается у взрослых. Клинические кожные проявления: линейный ксантоматоз складок ладоней и пальцев, туберозные и эруптивные ксантомы. Атерогенность III типа высокая – развивается распространенный атеросклероз коронарных, сонных, почечных артерий и сосудов нижних конечностей. III фенотип ГЛП следует заподозрить у больных с ОХС >7,8 – 15,5 ммоль/л (300 – 600 мг/дл) и ТГ >4,5 – 9 ммоль/л (400 – 800 мг/дл). На электрофореграмме проявляется широкой полосой в зоне пре β- и β-липопротеидов. Диагноз устанавливают с помощью идентификации изоформ апо E.

**Семейная хиломикронемия** (I фенотип) встречается крайне редко. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Является следствием генетического дефекта, в результате которого образуются мутантные формы апо С-II, снижается активность и количество внепеченочной липопротеидлипазы.

Характеризуется циркуляцией ХМ, которые сохраняются в плазме крови спустя 12 часов голодания, определяются в виде сливообразного слоя над супернатантом. Уровень ТГ может превышать 11,3 ммоль/л (1000 мг/дл), ОХС в норме или несколько повышен. Дифференциальная диагностика высокой гипертриглицеридемии I и V фенотипов осуществляется визуальным сравнением плазмы крови на холоде: при обоих типах сверху появляется молочно-белый слой ХМ, при I типе далее следует прозрачная плазма, а при V типе – мутная плазма из-за повышенного содержания ЛОНП. Клинические проявления возможны уже в детском возрасте в виде абдоминальных болей,



панкреатитов. Характерно наличие эруптивных ксантом, которые могут занимать большую часть поверхности кожи.

**Гипоальфалиппротеидемия** – генетический дефект не установлен, наследуется по аутосомно-доминантному типу, встречается редко. Характеризуется изолированным снижением ХС ЛВП  $<0,9$  ммоль/л (35 мг/дл) на фоне нормального уровня остальных липидов крови. Вызывает раннее развитие атеросклероза, коронарного атеросклероза, иногда – помутнение роговицы. Из-за нарушенного процесса транспорта ХС, последний интенсивно откладывается в ретикуло-эндотелиальной ткани и проявляется увеличением миндалин, гепатоспленомегалией, нейропатией, амилоидозом.

## Стратификация факторов риска атеросклероза и его осложнений

**Факторы риска атеросклероза.** Существуют модифицируемые (корректируемые) и немодифицируемые (неподдающиеся коррекции) факторы риска развития атеросклероза и его осложнений (таблица 6).

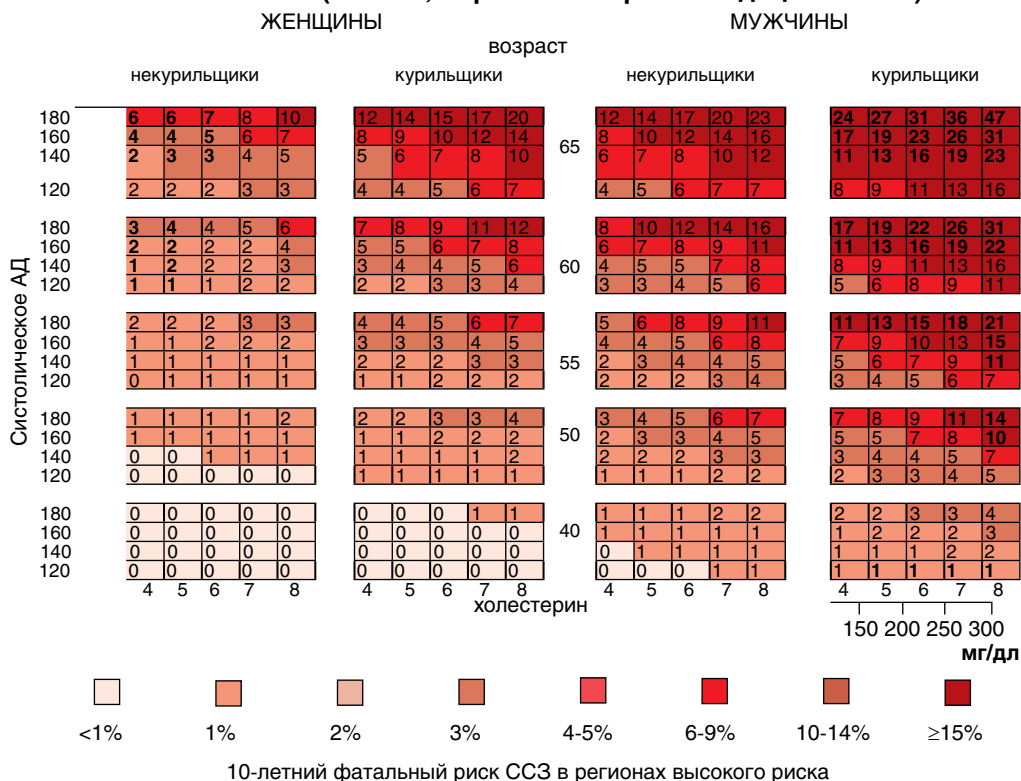
**Таблица 6**

**Факторы риска заболеваний, связанных с атеросклерозом**

Немодифицируемые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст: Мужчины <math>\geq 45</math> Женщины <math>\geq 55</math></li> <li>• Ранняя менопауза без заместительной терапии эстрогенами</li> <li>• Пол – мужской</li> <li>• Отягощенный семейный анамнез (начало ИБС, ИМ, внезапная смерть, другие поражения атеросклерозом у ближайших родственников у мужчин до 55 лет и у женщин до 65 лет)</li> </ul>
Модифицируемые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высококалорийное питание с повышенным содержанием насыщенного жира и ХС</li> <li>• Курение (вне зависимости от количества)</li> <li>• Низкая физическая активность</li> <li>• Чрезмерное потребление алкоголя</li> <li>• Гиперхолестеринемия: ОХС <math>&gt;5,0</math> ммоль/л (200 мг/дл), ХС ЛНП <math>&gt;3,0</math> ммоль/л (115 мг/дл). Мелкие плотные ЛНП</li> <li>• Артериальная гипертония (АД <math>\geq 140/90</math> мм рт.ст.) или прием антигипертензивных препаратов</li> <li>• Низкий уровень ХС ЛВП (<math>\leq 1,0</math> ммоль/л (40 мг/дл))</li> <li>• Гипертриглицеридемия: ТГ <math>&gt;1,7</math> ммоль/л (150 мг/дл)</li> <li>• Инсулинонезависимый сахарный диабет: глюкоза натощак <math>&gt;5,6</math> ммоль/л</li> <li>• Избыточный вес (ИМТ <math>\geq 25</math>) и ожирение (ИМТ <math>\geq 30</math>). Абдоминальный тип ожирения: окружность талии у мужчин <math>&gt;94</math> см, у женщин <math>&gt;88</math> см</li> <li>• Повышение ЛП (а) <math>&gt;0,51</math> ммоль/л (20 мг/дл)</li> <li>• Гипергомоцистеинемия</li> <li>• Повышение уровня СРБ</li> <li>• Высокий уровень фибриногена и активатора плазминогена 1, другие нарушения свертывающей системы</li> <li>• Гиперурикемия: мочевая кислота в крови <math>&gt;0,360</math> ммоль/л (6 мг/дл)</li> </ul>

Таблица 7

**Карта оценки 10-летнего суммарного риска фатальных исходов сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в регионах Европы с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. (SCORE, Европейские рекомендации 2003 г.)**



Факторы риска атеросклероза вызывают дисфункцию эндотелия артерий, способствуют спазму артериальной стенки, образованию желтых легко-ранимых «злокачественных» бляшек, разрыву капсулы бляшки и тромбозу. Особенность факторов риска заключается в том, что они усиливают действие друг друга, риск при наличии 2 факторов возрастает в 3-4 раза.

Высокий уровень ХС ЛВП, как правило, снижает риск атеросклероза – уравновешивает один фактор риска.

**Стратификация больных атеросклерозом по риску фатальных исходов.** Согласно Российским Национальным клиническим рекомендациям (2009г) медикаментозную терапию дислипидемий необходимо назначать больным с высоким и очень высоким риском смертельного исхода от ССЗ одновременно с немедикаментозными мерами профилактики атеросклероза. В практической деятельности при выборе индивидуальной тактики

профилактики и лечения атеросклероза необходимо определить количество основных факторов риска (ФР) ССЗ атеросклеротического генеза, провести стратификацию риска по шкале SCORE (таблица 7), дать больному рекомендации по антиатеросклеротической диете, по воздействию на модифицируемые факторы риска и принять принципиальное решение о назначении гиполипидемической фармакотерапии в соответствии с разработанными критериями показаний (таблица 12).

Таблица может быть использована при определении и демонстрации больному эффекта коррекции стиля жизни или уровня отдельных факторов риска с переходом из одной категории риска в другую с меньшим риском. Например, при отказе от курения или снижении уровня ОХС.

Главная цель профилактики и лечения больных атеросклерозом заключается в максимально возможном снижении риска осложнений и фатальных исходов ССЗ путем воздействия на корригируемые факторы риска. Изменение образа жизни следует рекомендовать всем больным атеросклерозом. Доказано, что немедикаментозные вмешательства замедляют развитие атеросклероза, повышают эффективность гиполипидемической терапии.

## Целевые уровни атерогенных липидов и липопротеидов

При выявлении дислипидемии у пациента необходимо наметить цели гиполипидемической терапии: снизить ХС ЛНП до целевых значений в зависимости от категории риска ССЗ (таблица 8), затем повысить антиатерогенный ХС ЛВП, и, наконец, снизить ТГ до оптимальных значений (таблица 9).

## Принципы фармакотерапии нарушений липидного обмена

Терапия дислипидемий включает в себя немедикаментозные мероприятия по профилактике атеросклероза и назначение гиполипидемических препаратов.

### Основные принципы фармакотерапии нарушений липидного обмена:

- Медикаментозное лечение должно **сочетаться со всеми немедикаментозными мероприятиями** для достижения эффекта меньшими дозами.
- Начинать медикаментозную терапию с начальной, но признанной эффективной дозы, при ОКС назначать максимальные дозы статинов (аторвастатин 40-80 мг/сут.).
- Повышать дозу при отсутствии достижения целевого уровня ХС ЛНП (ТГ) не ранее, чем через 1 – 2 месяца лечения. Удвоение дозы статинов дополнительно снижает ХС ЛНП на 6% («правило шести»).
- Для обеспечения безопасности лечения необходим **биохимический контроль** в период подбора дозы 1 раз в месяц на протяжении 2 – 3 месяцев, затем 1 раз в 2 – 3 месяца до 1 года. В период поддерживающей терапии биохимический анализ крови 1 раз в 3 – 6 месяцев (чаще у больных, употребляющих значительное количество алкоголя).

Таблица 8

### Уровни ХС ЛНП для начала терапии и их целевые значения в зависимости от категории лиц с риском ССЗ

Категория риска		Уровень ХС ЛНП ммоль/л (мг/дл)		
		Для начала немедика- ментозной терапии	Для нача- ла медика- ментозной терапии	Целевой
Очень высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ОКС</li> <li>• Перенесенные реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах</li> <li>• Несколько ФР + риск смерти &gt;10%</li> </ul>	>2,0 (80)	>2,5 (100)	Альтернативный ≤1,8 (70)
		>2,0 (80)	>2,5 (100)	<2,0 (80)
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любые (не острые) клинические проявления ИБС или ее эквиваленты по риску</li> <li>• Несколько ФР + риск смерти 5-9% (без ИБС и ее эквивалентов)</li> </ul>	>2,0 (80)	>2,5 (100)	<2,0 (80)
Умеренный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Без клинических проявлений ССЗ, но:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– несколько ФР + риск смерти 1-4%</li> <li>– отягощенный семейный анамнез (начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии &lt;55 лет, по женской линии &lt;65 лет)</li> </ul> </li> </ul>	>3,0 (115)	>3,0 (115)	<3,0 (115)
Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Без клинических проявлений ССЗ с 1 умеренно выраженным ФР + риск смерти ≤1%</li> </ul>	>3,0 (115)		<3,0 (115)

*Примечание:* \* эквиваленты ИБС: клинически выраженный атеросклероз сонных артерий, аневризма брюшного отдела аорты, клинически выраженный атеросклероз периферических артерий, СД 2 типа с микроальбуминурией.

Таблица 9

### Уровни ТГ у больных с гипертриглицеридемией для начала терапии и их целевые значения

Категория риска	Уровень ТГ ммоль/л (мг/дл)		
	Для начала немедикаментозной терапии	Для начала медикаментозной терапии	Целевой уровень
Гипертриглицерид- емия	≥1,7-2,3 (150-199)		<1,7 (150)
	>2,3-5,5 (200-499)	>2,3-5,5 (200-499)	<1,7 (150)
	>5,5 (500)	>5,5 (500)	<1,7 (150)

- Временно прекращать лечение гиполипидемическими средствами при следующих состояниях:
  - острой инфекции;
  - обширных хирургических вмешательствах;
  - травмах;
  - тяжелых метаболических нарушениях.
- Переходить к комбинации гиполипидемических препаратов, если целевой уровень ХС ЛНП и/или ТГ не достигнут в течение 6 – 12 месяцев и гиперлипидемия сохраняет высокие значения.

**Начинать с немедикаментозных методов лечения** необходимо у пациентов с умеренным риском без клинических проявлений атеросклероза, но имеющих  $\geq 2$  или 1 выраженный фактор риска его развития при первичной профилактике, и если в течение 8-12 недель не удалось достигнуть целевых уровней ХС ЛНП и оптимальных уровней других липопротеидов липидного профиля, то назначают медикаментозную терапию.

Пациентам, в семьях которых были случаи раннего развития ИБС или других сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, необходимо **дать рекомендации по модификации образа жизни**, проводить обследование с интервалом в 1 год. Однако, если фатальный 10-летний риск  $> 5\%$  по шкале SCORE, то назначают гиполипидемическую терапию.

**Безотлагательное назначение гиполипидемических препаратов** показано **большим с высоким и очень высоким риском** при вторичной профилактике атеросклероза и его осложнений наряду с немедикаментозными мероприятиями по изменению образа жизни и отказа от вредных привычек (таблица 13). У этой категории больных настоятельно рекомендована титрация доз статинов до достижения целевых значений ХС ЛНП. Даже в тех случаях, когда при выраженной гиперхолестеринемии использование максимальных доз статинов или других гиполипидемических препаратов не позволяет достичь целевого уровня, практика доказательной медицины свидетельствует о том, что снижение ХС ЛНП на 40-45% от исходного ведет к замедлению или стабилизации атеросклеротического процесса.

Для пациентов с семейной гиперхолестеринемией нельзя использовать алгоритм SCORE, уровни ОХС  $> 8$  ммоль/л, ХС ЛНП  $> 6$  ммоль/л у больных ставят этих больных в категорию высокого риска и требуют агрессивной липидснижающей терапии. Целевые значения липидов для них – «чем меньше, тем лучше», для чего требуется чаще комбинированная терапия гиполипидемическими средствами.

У больных с преимущественной гипертриглицеридемией (таблица 14) при уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л (150-199 мг/дл) необходимо дать рекомендации по немедикаментозным методам коррекции гиперлипидемии: снизить избыточный вес, повысить физическую активность, прекратить курение, ограничить потребление углеводов и алкоголя. Кроме того, провести диагностику и лечение заболеваний, вызывающих вторичную

гипертриглицеридемию: СД 2 типа, метаболический синдром, ХПН, нефротический синдром.

При высоком уровне ТГ 2,3-5,5 ммоль/л (200-499 мг/дл), наряду с выше перечисленными мерами по немедикаментозным методам лечения, коррекции сопутствующих заболеваний, назначают медикаментозное гиполипидемическое лечение (статины III-IV поколений или фибраты).

При очень высоком уровне – ТГ >5,5 ммоль/л (500 мг/дл)- модификация образа жизни, соблюдение более жесткой диеты II типа (со сниженным потреблением насыщенных жиров до 15% от общего числа калорий), лечение сопутствующих заболеваний, медикаментозное гиполипидемическое лечение (фибраты или никотиновая кислота).

При неэффективности немедикаментозных мероприятий необходимо назначить гиполипидемическую фармакотерапию с учетом категории 10-летнего риска смерти от ССЗ в соответствии с Российскими рекомендациями IV пересмотра 2009г., изложенными в таблице 10.

Таблица 10

**Показания к назначению гиполипидемической фармакотерапии (преимущественно статинами) в соответствии с категорией 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по таблице SCORE**

п/№	Категория	Проявления
1.	Очень высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ОКС</li> <li>• Перенесенные реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах</li> <li>• Несколько ФР + риск смерти &gt;10%</li> </ul>
2.	Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любые (не острые) клинические проявления ИБС или ее эквиваленты по риску (клинически выраженный атеросклероз сонных или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД 2 типа с микроальбуминурией)</li> <li>• Несколько ФР + риск смерти 5-9%(без ИБС и ее эквивалентов)</li> </ul>
3.	Умеренный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Без клинических проявлений ССЗ, но:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– несколько ФР + риск смерти 1-4%</li> <li>– отягощенный семейный анамнез (начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии &lt;55 лет, по женской линии &lt;65 лет)</li> </ul> </li> </ul>
4.	Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Без клинических проявлений ССЗ с 1 умеренно выраженным ФР + риск смерти ≤1%</li> </ul>

**Требования к идеальному антиатеросклеротическому-гиполипидемическому препарату:** эффективно снижать атерогенные, модифицированные и повышать антиатерогенные липопротеиды, обладать отчетливыми противовоспалительным и другими плеiotропными эффектами, предотвращать прогрессирование атеросклероза, стабилизировать молодые желтые бляшки, достоверно снижать частоту осложнений ССЗ, фатальные исходы, хорошо переноситься при практически пожизненном применении, быть доступным для больных по цене. В настоящее время этим требованиям

соответствуют в наибольшей степени из всех гиполипидемических средств статины.

## Основные направления модификации образа жизни больного атеросклерозом или с факторами риска

Основными направлениями модификации образа жизни больного атеросклерозом или с факторами риска являются:

- соблюдение антиатеросклеротической диеты;
- прекращение курения;
- снижение избыточной массы тела;
- ограничение или отказ от потребления алкоголя;
- повышение физической активности;
- нормализация АД.

**Антиатеросклеротическая диета** является краеугольным камнем профилактики и лечения атеросклероза. Основной целью диетической терапии является уменьшение потребления насыщенных жиров, ХС и общей калорийности рациона (таблица 11).

**Таблица 11**

**Состав основных пищевых ингредиентов (в % от общей калорийности пищевого рациона) в антиатеросклеротической диете\***

Пищевые ингредиенты	Антиатеросклеротическая диета	
	I типа (при первичной профилактике)	II типа (при первичной и вторичной профилактике)
Общий жир, в том числе:	<30 %	<30%
Насыщенные и трансжирные кислоты	8 – 10 %	<7 %
Полиненасыщенные жирные кислоты	7 – 10 %	
Мононенасыщенные жирные кислоты	10 – 15 %	
Холестерин	<300 мг/день	<200 мг/день
Углеводы	50 – 60%	(в среднем 55 %)
Белки	10 – 20 %	(в среднем 15 %)
Общая калорийность	достаточная для достижения и поддержания нормального веса	

*Примечание:* \* рекомендации NCEP (National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 1993; 269: 3015 – 3023); AHA (American Heart Association. Grundy et al. Circulation 1997; 95: 2329 – 2331).

Рекомендуемая диета является стандартной антиатеросклеротической, эффективна при любых типах гиперлипидемий, приводит к снижению как

уровня ОХС, так и ТГ плазмы крови. При этом обеспечивает полноценность пищевого рациона: достаточное количество белка, незаменимых аминокислот, микроэлементов и витаминов.

**Диета I типа** рекомендована не только больным с клиническими проявлениями атеросклероза, с повышенным риском их развития, в том числе ИБС, но и всему населению для профилактики атеросклероза. Она не требует радикального пересмотра сложившегося характера питания.

Для лиц, имеющих повышенное АД, рекомендуется снижение потребления поваренной соли до 5 г в сутки и глутамата натрия, последний часто встречается в блюдах быстрого приготовления, супах. Подробные рекомендации по диетической терапии атеросклероза приведены в таблице 12.

Таблица 12

### Рекомендации по изменению питания больных атеросклерозом (диета I типа)

**Не рекомендуемые продукты** – исключить из рациона, т. к. содержат много ХС, насыщенных жиров.

Зерновые	Сдобные булки, пирожки, хлеб высшего сорта
Молочные продукты	Цельное и сгущенное молоко, жирные сыры (30 % жирности и выше), плавленые сыры, жирные кисло-молочные продукты
Супы	Супы на мясном жирном бульоне
Рыба	Рыба, жаренная на неизвестных или насыщенных жирах, икра рыб
Моллюски	Креветки
Мясо	Утка, гусь, жирное мясо, жирные колбасы, паштеты, кожа домашней птицы, субпродукты
Яйца	Яичные желтки
Жиры	Сливочное масло, внутреннее сало, лярд, пальмовое масло, твердые маргарины
Овощи и фрукты	Картофель и другие овощи, жареные на неизвестных или насыщенных жирах, картофельные чипсы
Готовые продукты	Сливочное мороженое, пудинги, сметанные и масляные кремы, пирожное, торты, печенье, изготовленное на насыщенных жирах, бисквиты, шоколад, сливочная помадка, конфеты
Орехи	Кокосовые орехи, соленые орехи
Напитки	Шоколадные напитки, кофе со сливками, молочные напитки, содержащие жир
Приправы	Соленые соусы, сметанные соусы, майонез

**Продукты, рекомендуемые в умеренном количестве** – 1 – 2 раза в неделю, содержат ненасыщенные жиры и небольшое количество насыщенных жиров.

Зерновые	Белая мука, белый хлеб, сладкие каши, кексы
Молочные продукты	Полужирное (полуснятое) 1 % молоко, сыры средней жирности (при диете I типа 1 – 2 раза в неделю, при диете II типа 1 – 2 раза в месяц), кисломолочные продукты со сниженным жиром



Супы	На нежирном мясном бульоне, супы в пакетах
Рыба	Рыба жареная на ненасыщенных жирах
Моллюски	Мидии, крабы, кальмары, langусты, омары
Мясо	Постные сорта говядины, баранины (при диете I типа $\leq 150$ г, при диете II типа $\leq 90$ г 1 – 2 раза в неделю), телячья или куриная колбаса без жира
Яйца	При диете I типа цельное яйцо не более 2 раз в неделю, включая используемые в приготовлении пищи. При диете II типа полностью исключить яичный желток
Жиры	Масла: подсолнечное, кукурузное, оливковое, рапсовое, мягкие маргарины на основе этих негидрогенизированных масел при диете I типа до 2 – 2,5 ст. л., при диете II типа до 2 – 4 ч.л.
Овощи и фрукты	Жареный или хрустящий картофель, приготовленный на ненасыщенных жирах, фрукты в сиропе
Готовые продукты	Пирожные, бисквиты, приготовленные на ненасыщенных жирах, халва, джем, мармелад, пастила – 1 раз в месяц
Орехи	Арахис, фисташки, фундук
Напитки	Алкоголь, сладкие напитки
Приправы	Низкожирная приправа к салатам, готовый соевый соус

**Рекомендуемые продукты** – должны использоваться регулярно, т. к. содержат мало ХС, жиров и много клетчатки.

Зерновые	Хлеб из муки грубого помола, завтрак из зерновых хлопьев, каши, макаронные изделия, рис
Молочные продукты	Снятое (обезжиренное) или 0,5 % жирности молоко (до 2-х стаканов в день), сыры с низким (20 %) содержанием жира 1 кусочек (3г) в день, обезжиренный творог, пахта
Супы	Овощные, вегетарианские
Рыба	Все виды рыбы, в том числе жирная рыба (желательно снять кожу): треска, пикша, камбала, сельдь, макрель, сардина, тунец, лосось и т. д. (не менее 2 – 3 раз в неделю)
Моллюски	Морской гребешок, устрицы
Мясо	Индейка, курица, телятина, дичь, кролик, молодая баранина (без видимого жира и кожи) при диете I типа $\leq 180$ г в день, при диете II типа $\leq 90$ г 2 раза в неделю
Яйца	Яичный белок
Овощи и фрукты	Все свежие и мороженые овощи, обязательно бобовые (горох, фасоль, бобы), молодая кукуруза, вареный или печеный картофель, все свежие или сухие фрукты, консервированные фрукты без сахара
Готовые продукты	Щербет, желе, пудинги на основе снятого молока, фруктовый салат, фруктовое мороженое, цукаты
Орехи	Грецкие, миндаль, каштан
Напитки	Чай, черный кофе, вода, безалкогольные напитки без сахара
Приправы	Перец, горчица, специи, уксусный соус

**Диета II типа** требует достаточно жестких ограничений потребления насыщенных жиров и ХС, в некоторых случаях необходима консультация диетолога. Рекомендации по гипокалорийной диете с низким содержанием жиров приведены в таблице 13.

Обычно при ограничении потребления пищевого ХС до 300 мг в день с течением времени удается снизить его уровень в крови на 10-15%, а при снижении потребления общего жира с 40 до 30% от общей калорийности пищевого рациона – еще на 15–20%. Другой важный принцип антиатерогенного питания – увеличение потребления продуктов растительного происхождения, способных связывать и выводить ХС из организма. В связи с чем рекомендуется употреблять:

Таблица 13

**Гипокалорийная диета с низким содержанием липидов (диета II типа)  
(рекомендации Европейского Общества  
по изучению Атеросклероза, 1992 г.)**

Продукты, потребление которых не следует ограничивать (используя в качестве легкой закуски или во время еды)	Продукты, потребление которых следует контролировать. В каждой группе возможна замена одного продукта другим
Овощи нелиственные вареные или свежие 2 чашки (400г) в день: артишок, спаржа, цветная капуста, морковь, огурцы, зелёная фасоль, зеленый перец, грибы, кабачок, репчатый лук, тыква, помидоры, турнепс, редис.	Бобовые (чечевица, горох, бобы, фасоль): ½ чашки (100г) 3 – 4 раза в неделю.  Отвар чечевицы, гороха, фасоли.
Овощи зеленые листовые свежие 4 чашки (800г) в сутки: сельдерей, цикорий, кресс-салат, цикорий – эндивий, лук, салат-латук, шпинат.	Хлеб: 1 кусочек хлеба грубого помола или 1 стакан хлопьев на завтрак, или ½ стакана макарон или ½ стакана риса или 1 небольшая отварная или печеная картошка.
Супы: консоме, похлебка, другие вегетарианские супы.	Рыба, курица, очень постное мясо, индейка: 100 гр. в день.
Продукты на каждый день: 2 раза в день 1 чашка снятого молока или ½ чашки йогурта с низким содержанием жиров и без сахара или 30 г. обезжиренного сыра.	Яйца 1 – 2 в неделю.
Фрукты: 4 фрукта среднего размера (яблоко, персик, груша, апельсин, банан), или 8-15 штук фруктов маленького размера (клубника, слива), или 2 стакана фруктового сока в день.	Жиры: 10 г (2 – 3 ч.л.) в день ненасыщенных растительных масел (подсолнечное, оливковое) или 10 г маргарина с очень низким содержанием жиров (20 %).
Напитки: кофе или чай со снятым молоком, напитки без сахара, минеральная вода. Аспартам, сахарин для подслащивания.	

- **пищевые волокна** (не менее 30 г в день); они содержатся в большом количестве во фруктах (груши, яблоки, апельсины, персики), ягодах (малина, клубника, черника), овощах (цветная капуста, брокколи, зеленая фасоль) и бобовых (горох, чечевица, фасоль);
- **пектины** (не менее 15 г в день), которые содержатся в свежих фруктах (яблоки, сливы, абрикосы, персики), ягодах (черная смородина) и овощах (морковь, столовая свекла);
- **растительные станола** (не менее 3 г в день); они содержатся в соевом и рапсовом масле, экстрактах хвойных масел; в последнее время было показано, что стеролы/станола, являясь растительными липидами, снижают уровень ХС ЛНП в крови за счет конкурентного ингибирования абсорбции ХС в тонком кишечнике. Было показано, что их регулярный прием сопровождается снижением концентрации ХС ЛНП на 10-15%; в настоящее время выпускаются маргарины и кисломолочные продукты, обогащенные стеролами/станолами, которые могут быть полезной добавкой к гиполипидемической диете или медикаментозному лечению ГЛП.

Для профилактики атеросклероза рекомендуется употреблять больше фруктов – не менее 400 г или 5 порций в день: 1 порция=1 яблоко / 1 банан / 1 апельсин / 1 груша / 2 киви / 2 сливы / 1 столовая ложка сухофруктов / 1 большой ломтик дыни или ананаса / 1 стакан сока. Количество вареных или свежих овощей в пищевом рационе должно быть не менее 400 г (2 чашки).

Ниже представлены основные принципы диеты, рекомендуемой для профилактики атеросклероза и ДЛП:

1. регулярное потребление разнообразных овощей, фруктов (свежие овощи на десерт);
2. соотношение между насыщенными, моно- и полиненасыщенными жирами должно составлять 1:1:1;
3. умеренное потребление молочных продуктов (снятое молоко, сыр с низким содержанием жира и обезжиренный йогурт);
4. отдавать предпочтение рыбе и домашней птице (без кожи) перед мясными продуктами;
5. из мясных продуктов выбирать тощее мясо, без прослоек жира;
6. употреблять не более 2-3 яиц в неделю (ограничивается употребление желтков, белок можно не ограничивать);
7. алкоголь (лучше красное сухое вино) употреблять с приемом пищи.

Имеются сообщения, что красное вино оказывает более выраженное протективное действие на сосуды, нежели крепкие напитки, белое вино или пиво, в виду более высокого содержания флавоноидов, обладающих антиоксидантными свойствами.

Часто коррекции диеты достаточно для того, чтобы купировать гиперлипидемию, особенно, если она обусловлена ожирением. Применение специальной диеты благотворно даже при наследственных формах

гиперлипидемии. Она должна соблюдаться в дополнение к медикаментозной терапии гиперлипидемии. К сожалению, в обыденной жизни мало кто из больных строго придерживается рекомендованной диеты, многое зависит от уровня образования пациента и общей мотивации. Тем более важно убедить больного модифицировать образ жизни путем немедикаментозных воздействий, отказаться от вредных привычек (таблица 14).

**Прекращение курения.** Курение приводит к снижению уровня ХС ЛВП на 20 %, вызывает дисфункцию эндотелия, повышает возможность ангиоспазма, поэтому чрезвычайно важно прекращение курения табака во всех его формах. Прекращение курения снижает риск развития ИБС в большей степени, чем гиполлипидемическая или антигипертензивная терапия.

**Повышение физической активности** необходимо пропагандировать во всех возрастных группах – от детей до престарелых людей, у больных ССЗ и с высоким риском надо поощрять, но контролировать безопасность физических нагрузок у больных ИБС, не доводить до болевых приступов.

**Избавиться от избыточной массы тела** необходимо больным с клиническими проявлениями атеросклероза, а также с высоким риском его. Снижение массы тела строго рекомендуется лицам с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и избыточной массой тела (ИМТ  $\geq 25$  и  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>), а также тем, у кого имеется абдоминальное распределение жира, что определяется по увеличению окружности талии у мужчин  $> 94$  см, у женщин  $> 88$  см. Кроме диеты и повышения физической активности для коррекции массы тела можно применять препараты, прошедшие клинические испытания.

**Нормализация АД.** Риск ССЗ пропорционален росту АД. Необходимо снижение АД до целевого уровня 140/80 мм рт.ст. У больных СД или с высоким риском ССЗ показано снижение  $< 130/80$  мм рт.ст.

**Ограничение или отказ от потребления алкоголя.** В России целесообразно рекомендовать потребление даже умеренных доз алкоголя, (а именно умеренные дозы – 25-30 мл/сутки этилового спирта могут благоприятно влиять на уровень липидов – повышать ХС ЛВП), в виду высокой распространенности злоупотребления алкогольными напитками, хотя многое зависит от пациента, уровня его интеллекта и отношения к своему здоровью. Если есть уверенность, что пациент будет строго следовать назначениям, то можно рекомендовать принимать алкоголь в виде сухого красного или белого вина – 150 мл в день, так как в странах Средиземноморья, где население употребляет, главным образом красное вино, смертность от ССЗ ниже, чем в странах, где предпочитают крепкие спиртные напитки или пиво.

**Коррекция гипергликемии и дислипидемии у больных СД/инсулинорезистентностью.** У больных СД 1 и 2 типов, как было показано в рандомизированных контролируемых исследованиях, хороший контроль липидных нарушений предотвращает макроваскулярные осложнения. В отношении профилактики сердечно-сосудистых эпизодов при обоих типах

Таблица 14

### Рекомендации по воздействию на модифицируемые факторы риска атеросклероза

Риск	Цель вмешательства	Рекомендации
Курение	Отказ от курения	Активно поощрять больного и его семью к прекращению курения. Обеспечить рекомендации по вариантам прекращения курения, по вспомогательному применению никотинзамещающих средств
Гиперлипидемия	Первичная цель: ХС ЛНП <2,0 ммоль/л ( <80 мг/дл) Вторичная цель: ТГ <1,7 ммоль/л ( <150 мг/дл) ХС ЛВП >1,0 ммоль/л ( >40 мг/дл)	Соблюдать антиатеросклеротическую диету: содержание общего жира <30 %, насыщенных жиров <7 %, мононенасыщенных жиров 10 – 15 %, полиненасыщенных жиров 7 – 10 %, ХС <200 мг/день, углеводов 55 %, белка 15 %. Рекомендации по антиатеросклеротической диете приведены в таблицах 10,11,12
Сниженная физическая активность	Физические занятия минимум 30 мин 3 – 4 раза в неделю	Для определения режима активности больного использовать нагрузочный тест. Минимальная нагрузка 30 – 60 мин занятий умеренной интенсивности 3 – 4 раза в неделю с ЧСС до 60 – 70 % от максимально допустимой (дозированная ходьба, езда на велосипеде, плавание, танцы или другой вид аэробной активности) в сочетании с увеличением повседневной активности (ходьба на работу, использование лестницы, работа в саду, по дому). У больных с умеренным и высоким риском ССЗ физические занятия должны проводиться под медицинским контролем
Избыточный вес ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup> Абдоминальное ожирение: Окружность талии у мужчин >94 см у женщин >88 см	ИМТ <25 кг/м <sup>2</sup>  Окружность талии: у мужчин ≤ 94 см у женщин ≤ 80 см	Назначить интенсивную диету (на 500 – 600 ккал меньше, чем раньше, но не меньше 1200 ккал/день) и физические тренировки. Наиболее актуально снижение веса у больных АГ, с повышенным уровнем ТГ и глюкозы в крови
Артериальная гипертония	У больных АГ: САД <140 мм рт.ст. ДАД <90 мм рт.ст. У больных СД, высоким риском: САД <130 мм рт.ст. ДАД <80 мм рт.ст.	Если САД >130 или ДАД >85 мм рт.ст. – изменить стиль жизни (контроль веса, физическая активность, снижение потребления соли). Если САД >140 и ДАД >90 мм рт.ст. – назначить антигипертензивные средства
Избыточное потребление алкоголя	Полный отказ от алкоголя или значительное ограничение потребления	Полный отказ при злоупотреблении алкоголем. Значительно ограничить при гипертриглицеридемии, ожирении, АГ
Сахарный диабет, инсулинорезистентность	Больные СД II типа: HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,1 % Глюкоза венозной крови натощак ≤ 6,0 ммоль/л Глюкоза крови, определенная больным самостоятельно натощак 4,0 – 7,5 ммоль/л (70 – 135 мг/дл) ОХС <4,5 ммоль/л (175 мг/дл) ХС ЛНП <2,0 ммоль/л (80мг/дл)	Контроль уровня глюкозы, диетотерапия при СД 1 и СД 2 типа; при СД 1 типа – инсулинотерапия; при СД 2 типа – фармакотерапия, снижение избыточной массы тела, увеличение физической активности, статины или фибраты

СД также необходим контроль уровня глюкозы. Целевые уровни АД и гиперлипидемии у больных СД обычно являются более строгими.

## Оценка эффективности гиполипидемической фармакотерапии

При оценке эффективности гиполипидемической–противоатеросклеротической терапии необходимо ориентироваться на степень снижения уровней атерогенных липопротеидов и достижение их целевых значений, на возможность повышения антиатерогенного ХС ЛВП, уменьшения повышенного уровня СРБ, предотвращения образования новых стенозов сосудов, осложнений и фатальных исходов ССЗ.

Исходя из этого, принято выделять краткосрочные и долгосрочные эффекты гиполипидемической терапии.

### **Критерии эффективности гиполипидемической фармакотерапии:**

#### ***Краткосрочные (от 2 недель до 6 месяцев от начала лечения)***

- снижение повышенного уровня СРБ через 2 недели от начала лечения;
- снижение склонности к тромбообразованию;
- уменьшение эпизодов ишемии миокарда, особенно безболевых, при нестабильном течении ИБС;
- стабилизация состояния при нестабильном течении ИБС;
- достижение целевых уровней ХС ЛНП, ТГ, ХС ЛВП в результате титрования доз гиполипидемических средств;

#### ***Долгосрочные (более 1 года от начала лечения)***

- поддержание целевых уровней ХС ЛНП, ТГ, ХС ЛВП с помощью сочетания немедикаментозных и медикаментозных мероприятий;
- уменьшение стенозов и предотвращение рестенозов коронарных артерий по данным ангиографии или внутрикоронарного ультразвукового исследования;
- уменьшение фатальных и нефатальных ИМ;
- уменьшение инсультов;
- уменьшение потребности в госпитализации по поводу обострения ССЗ атеросклеротического генеза;
- уменьшение потребности в реконструктивных операциях на сосудах;
- уменьшение смертности и увеличение продолжительности жизни.

## ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время гиполипидемические средства разделяют на следующие группы:

- статины (ингибиторы фермента ГМГ-КоА-редуктазы)
- фибраты (производные фиброевой кислоты)
- никотиновая кислота и ее производные
- секвестранты жирных кислот (ионообменные смолы)
- ингибиторы кишечной абсорбции холестерина
- омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Эффективность всех препаратов, вошедших в данные группы гиполипидемических – противоатеросклеротических средств, подтверждена исследованиями доказательной медицины. Относительно недавно ряд гиполипидемических средств расширился за счет препаратов с новым механизмом действия – ингибиторов абсорбции ХС и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Определенным эффектом обладает также пробукол, место которого в ряду гиполипидемических препаратов до сих пор недостаточно определено.

На рисунке 1 изображены звенья процесса метаболизма ХС в печени, на которые в основном влияют модифицирующие липиды препараты.

Статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – уменьшают синтез ХС в печени, увеличивают захват ЛНП из крови.

Фибраты увеличивают превращение ЛОНП в ремнанты, которые захватываются печенью; повышают экскрецию ХС с печенью.

Никотиновая кислота снижает транспорт свободных жирных кислот из периферических тканей в печень, которые являются субстратом синтеза ТГ.

Ионообменные смолы связывают ЖК в тонком кишечнике и выводят их из организма, усиливают синтез ЖК из ХС в печени, увеличивают экспрессию ЛНП-рецепторов и захват ЛНП из крови.

Ингибиторы кишечной абсорбции ХС снижают поступление ХС из тонкого кишечника, уменьшают ХС ЛНП в крови и ТГ.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты снижают содержание ТГ плазмы крови за счет частичного подавления секреции ЛОНП печеночными клетками и усиления катаболизма хиломикроннов в плазме крови.

## КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ КЛАССА СТАТИНОВ

В настоящее время в РФ зарегистрировано 6 статинов, которые по мере появления новых и более эффективных препаратов условно относятся к 4 поколениям:

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

Первые представители этого класса (I поколение) были получены посредством грибной ферментации, остальные являются синтетическими препаратами. Еще 2 статина – церивастатин и питавастатин – не используются в нашей стране, т. к. первый запрещен к применению в 2001г. из-за участвовавших

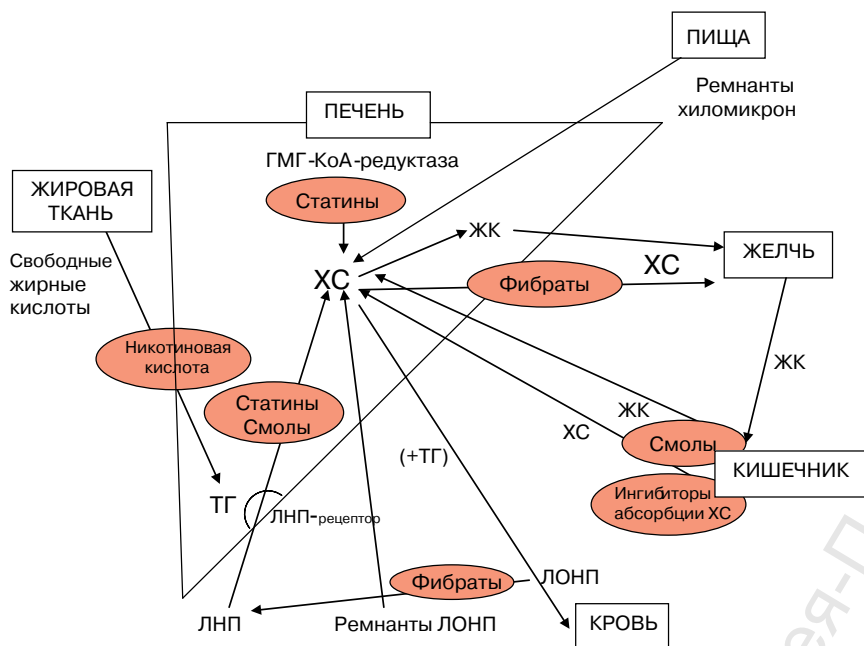


Рис. 1. Схема влияния гиполипидемических препаратов на процессы метаболизма липидов в печени.



случаев рабдомиолиза при сочетании его с гемфиброзилом, второй находится на стадии клинического исследования и не зарегистрирован в РФ.

В таблице 15 приведены международные непатентованные и оригинальные торговые названия статинов, зарегистрированных в РФ, и их дозы, разрешенные к применению. Помимо оригинальных торговых наименований в таблице приведены названия воспроизведенных лекарственных средств (генериков статинов) наиболее распространенных в клинической практике. Основной причиной, ограничивающей применение статинов, является высокая стоимость лекарственных препаратов этой группы. Во многом решению данной проблемы способствует внедрение в клиническую практику препаратов-генериков.

Одним из таких генериков является препарат Тулип® (аторвастатин) фармацевтической компании Сандоз (Швейцария), который применяется в РФ с 2005г. Выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 10, 20 и 40 мг, содержащих аторвастатин в форме кальциевой соли. Помимо исследований биоэквивалентности, у Тулипа имеются доказательства и его терапевтической эквивалентности оригинальному аторвастатину. Он хорошо изучен в клинических исследованиях в ведущих профильных лечебных учреждениях РФ. В них было доказано, что гиполипидемический эффект и профиль безопасности Тулипа сопоставимы с оригинальным аторвастатином. Тулип включен в справочник «Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии», изданный под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов в 2010г.

Таблица 15

### Статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), зарегистрированные в России

Поколение	Международное непатентованное название	Торговые названия	Разрешенные суточные дозы, мг
I	Ловастатин	<b>Мевакор®</b> (Кардиостатин, Медостатин, Ровакор, Холетар)	20-40-80
	Правастатин	<b>Липостат®</b>	10-20-40
	Симвастатин	<b>Зокор®</b> (Вазилип, Симвастол, Симвакард, Симгал)	10-20-40-80
II	Флувастатин	<b>Лескол®</b> Лескол XL (рет)	20-40-80 80
III	Аторвастатин	<b>Липримар®</b> (Тулип, Аторис, Торвакард)	10-20-40-80
IV	Розувастатин	<b>Крестор®</b> (Мертенил)	10-20-40

*Примечание:* жирным шрифтом выделены торговые названия оригинальных препаратов

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

### Гиполипидемическое действие

Препараты конкурентно ингибируют (подавляют) активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы в клетках печени и, таким образом, снижают синтез ХС (рисунок 2). В результате синтезируется больше белка для рецепторов ЛНП, который раньше подавлялся внутриклеточным ХС. Количество рецепторов значительно увеличивается, что приводит к повышенному извлечению из крови ЛНП и их предшественников – ЛОНП, так как рецепторы распознают апоВ и апоЕ, которые присутствуют в обоих липопротеидах. Это ведет к уменьшению содержания как ХС ЛНП, 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-II, С-III, Е а также синтез и секрецию липопротеинов, богатых триглицеридами. Прием статинов

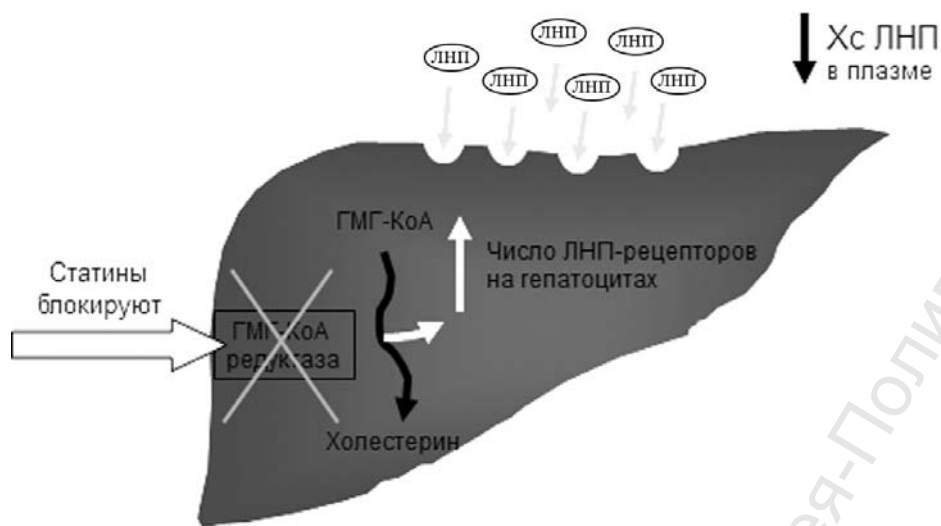


Рис. 2. Механизм действия статинов.

приводит к небольшому увеличению уровня ХС ЛПВ, механизм которого еще до конца не изучен (высказывают предположения о прямом действии статинов на синтез ЛВП). Особенности фармакокинетических параметров статинов суммированы в таблице 16.

Таблица 16

## Фармакокинетика статинов

	Правастатин	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин
Биодоступность	17	<5	14	20
Период полувыведения (часы)	1,7	1,9	14	19
Гидрофильность	+	-	-	+
Метаболизм системой Р450	-	+	+	-
Активные метаболиты	-	+	+	-
Путь выведения	Почки/ печень	Почки/ печень	Преим. печень	Почки/ печень

Гиполипидемическая эффективность статинов различна: наименьшим эффектом в отношении снижения общего ХС и ХС ЛНП обладают флувастатин и ловастатин, наибольшим – аторвастатин и розувастатин. Последние два препарата оказывают также выраженное гипотриглицеридемическое действие. Степень повышения ХС ЛВП на фоне лечения всеми статинами в среднетерапевтических дозах колеблется от 4 до 8%. (таблица 17).

Таблица 17

**Сравнительная гиполипидемическая эффективность различных статинов в зависимости от суточных доз у больных без гипертриглицеридемии (Hirsch M, 2005; Nissen S., 2006)**

Статин Суточная доза, мг						Динамика уровня липидов, %			
Флув	Лов	Прав	Симв.	Аторв.	Розув.	Общ. ХС	ХС ЛНП	ТГ	ХС ЛВП
40	20	20	10	...	...	- 22	- 27	- 10-15	+ 4-8
80	40	40	20	10	...	- 27	- 34	- 10-20	+ 4-8
...	80	...	40	20	10	- 32	- 41	- 15-25	+ 4-8
...	...	...	80	40	20	- 37	- 48	- 20-30	+ 4-8

### Плейотропные эффекты

У статинов обнаружено много дополнительных фармакологических свойств, которые напрямую не связаны с их гиполипидемическим действием, Это так называемые плейотропные, т. е. дополнительные, эффекты препаратов, не зависящие от их основного механизма действия. Все плейотропные свойства статинов суммированы в таблице 18.

Таблица 18

**Нелипидные (плейотропные) эффекты статинов**

Эффекты	Механизмы реализации	Клинические проявления
Уменьшение дисфункции эндотелия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и уменьшение ее деградации</li> <li>• Рост активности NO</li> <li>• Подавление выработки эндотелинов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сосудорасширяющее действие</li> <li>• Антиишемическое действие</li> <li>• Уменьшение альбуминурии</li> </ul>
Антитромботический эффект	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подавление экспрессии клеточных молекул адгезии</li> <li>• Подавление хемотаксиса моноцитов</li> <li>• Торможение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена</li> <li>• Торможение агрегации тромбоцитов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек</li> <li>• Предупреждение послеоперационного тромбоцитоза и тромботических осложнений АКШ</li> </ul>
Влияние на атерогенез	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение образования окисленных ЛНП</li> <li>• Уменьшение синтеза воспалительных цитокинов моноцитами</li> <li>• Уменьшение белка воспаления – СРБ</li> <li>• Подавление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Противовоспалительное и антиоксидантное действие</li> <li>• Антипролиферативное действие</li> <li>• Восстановление барьерной функции эндотелия</li> <li>• Предотвращение постпрандиальной гипер- и дислипидемии</li> <li>• Предупреждение атеросклероза</li> <li>• Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек</li> </ul>
Другие кардиальные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция дисфункции эндотелия</li> <li>• Подавление оксидативного стресса</li> <li>• Антитромботический эффект</li> <li>• Влияние на атерогенез</li> <li>• Снижение гипергомоцистеинемии у больных с пересаженным сердцем и почками</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антиаритмическое действие</li> <li>• Профилактика рестенозов после ангиопластики</li> <li>• Предупреждение кальциноза аортального и митрального клапанов</li> <li>• Гипотензивный эффект</li> <li>• Регресс гипертрофии миокарда</li> <li>• Уменьшение частоты отторжения трансплантата</li> </ul>
<b>Влияние на другие органы и системы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция дисфункции эндотелия</li> <li>• Подавление оксидативного стресса</li> <li>• Противовоспалительное действие</li> <li>• Влияние на атерогенез</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера</li> <li>• Снижение риска развития остеопороза, переломов костей</li> <li>• Снижение насыщения желчи ХС, растворение холестериновых камней</li> </ul>

**Уменьшение дисфункции эндотелия**

Статины обладают способностью восстанавливать нарушенную функцию эндотелия даже в малых дозах и при краткосрочном лечении – уже через 1 месяц. Механизм действия двоякий: во-первых, опосредовано через нормализацию липидного спектра крови; во-вторых, за счет прямого воздействия на эндотелий, усиления экспрессии эндотелиальной оксида азота (NO)-синтазы более чем в 3 раза, и вследствие этого значительного возрастания концентрации NO.

**Сосудорасширяющее действие.** Прием разовой дозы статина через 24 часа предотвращает патологический вазоспазм, инициированный введением ацетилхолина.

**Антиишемическое действие.** Под влиянием длительного применения статинов увеличивается кровоток и диаметр стенотически измененных сосудов в ответ на введение аденозина. Этот феномен является одним из главных факторов антиишемического действия практически всех статинов, проявляется уменьшением приступов стенокардии и ишемии миокарда при физической нагрузке. Так, правастатин и ловастатин при 48-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ существенно уменьшают частоту и тяжесть приступов ИБС уже после 4 месяцев лечения.

В пользу частично прямого, не связанного с изменением уровня ХС ЛНП, влияния статинов на функцию эндотелия свидетельствуют результаты исследований, в которых симвастатин и правастатин в разной степени уменьшали ХС ЛНП (-35 и -28%, соотв.) и частоту приступов ИБС (-32 и -23%, соотв.).

**Снижение патологической альбуминурии.** Альбуминурия является установленным маркером эндотелиальной дисфункции и независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Статины обладают умеренной эффективностью в снижении патологической альбуминурии, что, по мнению ряда авторов, связано со способностью этих препаратов улучшать эндотелиальную дисфункцию.

### **Антитромботический эффект**

Наиболее ранним этапом атерогенеза, тромбоза и воспаления является адгезия моноцитов к эндотелиальным клеткам, которые под влиянием различных стимулов (дислипидемия, турбулентность, цитокины) приобретают «активационный» фенотип. Развивается гиперэкспрессия клеточных молекул адгезии и провоспалительных цитокинов.

Статины обладают уникальным механизмом действия – способностью подавлять экспрессию клеточных молекул адгезии – гетеродимера интегрина (CD<sup>11b</sup>/CD<sup>18</sup>– суперсемейство b<sub>2</sub>–интегринов), лейкоцитарного функционального антигена–1 (ЛФА–1), межклеточной молекулы адгезии–1 (ICAM–1), а также CD<sup>11b</sup>–зависимой адгезии моноцитов. Важная точка приложения действия статинов – подавление хемотаксиса моноцитов в результате ингибции синтеза моноцитарного хемотактического белка-1.

Антитромботический эффект статинов проявляется также в снижении агрегации тромбоцитов, уменьшении тромбогенеза за счет снижения активности тканевого фактора и количества фрагментов тромбина, активации фибринолитической системы в результате подавления активности ингибитора плазминогена, несмотря на значительные различия в свойствах между молекулами разных препаратов, что вносит определенный вклад в стабилизацию нестабильных атеросклеротических бляшек.

Для симвастатина доказано новое свойство – способность предупреждать послеоперационный тромбоцитоз, являющийся предиктором тромбоцических осложнений после АКШ.

## Влияние на атерогенез

**Противовоспалительное действие.** Антиатеросклеротические эффекты статинов тесно взаимосвязаны с их противовоспалительным действием. Противовоспалительное действие статинов предшествует по времени гиполипидемическому. Возможность различий в механизмах гиполипидемического и противовоспалительного действий статинов основывается на следующем: мевалонат, на обмен которого влияют статины, блокируя редуктазу ГМГ-КоА, является не только субстратом синтеза ХС, но и предшественником нестероидных изопреноидов, обладающих многочисленными функциями в клетке. Именно они, активируя через цепь промежуточных взаимодействий различных протеинов ядерные рецепторы PPAR $\alpha$  (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), могут быть ответственными за противовоспалительные свойства статинов.

Согласно современным представлениям, уровень С-реактивного белка (СРБ), одного из маркеров воспаления, в плазме крови у больных с тяжелым коронарным атеросклерозом является более достоверным предиктором трехлетней выживаемости, чем липиды плазмы, а применение статинов сопровождается достоверным улучшением выживаемости, причем это улучшение зависит от содержания СРБ, а не от исходного уровня липидов.

Гиперхолестеринемия усиливает рост и деление гладкомышечных клеток, что является одним из этапов развития атеросклероза. Все статины (кроме правастатина) подавляют воспроизводство миоцитов посредством многочисленных механизмов, не связанных с метаболизмом ХС, таким образом, замедляют процессы атерогенеза. Наибольшую антипролиферативную активность обнаружили у церивастатина, в меньшей степени – у симвастатина, флувастатина, ловастатина и аторвастатина. Симвастатин и правастатин угнетают индуцируемую окисленными ЛНП пролиферацию макрофагов и накопление в них эфиров ХС.

**Ингибция ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).** Статины способны ингибировать АПФ моноцитов человека в период их дифференциации в макрофаги, последние как известно принимают активное участие в процессе формирования атеромы.

**Антиоксидантный эффект** статинов ассоциируют с редукцией синтеза свободных кислородных радикалов. Это приводит к снижению образования окисленных ЛНП, и следовательно, замедляет аккумуляцию ХС в макрофагах, тормозит образование пенистых клеток, снижает их цитотоксичность, уменьшает уровень активности воспалительных процессов, что также тормозит атерогенез. При назначении флувастатина 40 мг в сутки в течение 12 недель способность ЛНП к окислению снижается на 70–77%.

Этот эффект, по-видимому, связан со способностью флувастатина связываться с фосфолипидами в составе ЛНП.

**Снижение пищевой гипер- и дислипидемии.** В период пищевой гиперлипидемии артериальная стенка подвергается воздействию продуктов липолиза алиментарных хиломикрон и ХС ЛОНП, обладающих высокими атерогенными свойствами. Гипер- и дислипидемия у больных ИБС после жирной пищи может сохраняться в течение  $\geq 6$  ч. Через 3 мес лечения статинами существенно снижаются уровни ремнантов липопротеидов в период пищевой липемии, ускоряется их клиренс, а также повышается уровень ЛВП, чем вносятся определенный вклад в подавление атерогенеза.

**Стабилизация нестабильной атероматозной бляшки и предотвращение разрыва ее фиброзной оболочки** – это наиболее значимое в клинике свойство статинов, подтвержденное данными многочисленных исследований.

### Другие эффекты статинов

К настоящему времени накоплена большая доказательная база по достоверному **умеренному снижению артериального давления (АД)** под влиянием статинов. У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и сопутствующей артериальной гипертонией (АГ) симвастатин в дозе 20 мг/сут. независимо от влияния на уровень ОХС способен снижать АД и уменьшать альбуминурию – важные факторы риска у данной категории больных. Большая исходная выраженность дисфункции эндотелия сопровождалась более выраженным снижением АД, что указывает на то, что механизм снижения АД под влиянием статинов связан с известным эффектом улучшения функции эндотелия при лечении статинами.

В присутствии флувастатина, симвастатина и аторвастатина (но не правастатина) происходит активация апоптоза путем интерлейкин-1-стимуляции гладкомышечных клеток сосудов, что лежит в основе **профилактики рестенозов после перенесенной ангиопластики.**

Иммуносупрессивный эффект статинов, подобный циклоспоринолу, доказан в экспериментальных исследованиях с культурой клеток. Они ингибируют хемотаксис моноцитов, клеточную цитотоксичность и синтез интерлейкина-2 в активированных Т-лейкоцитах, что делает обоснованным назначение статинов больным с **пересаженным сердцем** сразу после операции. В клинических исследованиях правастатин уменьшает частоту отторжения трансплантата и цитотоксичность естественных клеток-«убийц» у лиц с пересаженным сердцем и почкой. Статины **снижают гипергомоцистеинемия** у больных с пересаженным сердцем и почками. У реципиентов с сердечным или почечным трансплантатом развиваются метаболические нарушения, в частности гиперхолестеринемия и гипергомоцистеинемия, которые участвуют в образовании реактивных форм кислорода, дисфункции эндотелия и более быстром прогрессировании атеросклероза. В исследовании у больных с пересаженным сердцем с нормальным ОХС повышенный уровень гомоцистеина

снизился на фоне приема правастатина 20 мг/сут. на 17,8%, по сравнению с группой сравнения, механизм пока неизвестен.

Длительная терапия статинами улучшает прогноз больных с имплантированным искусственным дефибриллятором по поводу частых желудочковых тахикардий и фибрилляции сердца с повторными эпизодами клинической смерти. Через 4,1 года были выявлены достоверные и существенные отличия между группами больных, получавших статины и плацебо по частоте показателя «летальные случаи и госпитализация» (15% и 45% соответственно), а также по частоте повторных фибрилляций желудочков и желудочковых тахикардий ( $p < 0,01$ ).

Достоверно доказано, что симвастатин и ловастатин достоверно снижают насыщение желчи холестерином. Применение в течение 6 месяцев симвастатина (20 мг/сут.) в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (750 мг/сут.) привело к растворению 20 камней желчного пузыря диаметром 2–3 мм.

В настоящее время продолжаются исследования, которые призваны ответить на ряд чрезвычайно важных вопросов, в частности, возможно ли с помощью статинов предупредить кальциноз аортального и митрального клапанов, предотвратить развитие сосудистой деменции и болезни Альцгеймера, уменьшить выраженность остеопороза.



## МЕСТО СТАТИНОВ В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Статины и только статины в настоящее время являются препаратами первой линии для профилактики и лечения ССЗ атеросклеротического генеза с дислипидемиями IIa, IIб, III типа. Они 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, в том числе другими атерогенными заболеваниями жизненно важных органов, у пациентов с СД, с сочетанием ИБС и СД. Причем у последних эффективность статинов гораздо выше, чем у пациентов с одной ИБС.

Таким образом, согласно Российским Национальным клиническим рекомендациям (2010г) медикаментозную терапию дислипидемий статинами необходимо назначать практически всем больным с высоким и очень высоким риском смертельного исхода от ССЗ при ОХС  $\geq 4,5$  или ХС ЛНП  $\geq 2,5$  ммоль/л, при умеренном риске – при уровне ОХС  $\geq 5$  или ХС ЛНП  $\geq 3$  ммоль/л (таблица 19), далее проводить титрацию доз до достижения целевых уровней липидов. Даже если не достигнут целевой уровень ХС ЛНП, практика доказательной медицины свидетельствует о том, что снижение ХС ЛНП на 40-45% от исходного ведет к замедлению или стабилизации атеросклеротического процесса.

Часто сочетание двух лекарств, снижающих уровень липидов, оказывается при лечении гиперлипидемии более эффективным, чем каждое из этих лекарственных средств по отдельности в больших дозах.

### **Показания к комбинированной гиполипидемической фармакотерапии:**

- Семейная гомозиготная или гетерозиготная гиперхолестеринемия;
- Высокие гиперлипидемии (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, комбинированная гиперлипидемия), рефрактерные к монотерапии, для достижения целевых уровней у больных с высоким риском ССЗ;
- Преодоление нежелательных побочных реакции малыми дозами препаратов;
- Необходимость снижения стоимости лечения за счет использования низких доз двух препаратов;

- Коррекция нежелательных изменений липидов крови после применения какого-либо гиполипидемического препарата.

Таблица 19

**Назначение статинов в моно- и комбинированной терапии у больных высокого и очень высокого риска смерти от ССЗ согласно Российским рекомендациям 2010г.**

Гиполипидемическая терапия	Категория больных	Уровни липидов сыворотки крови
Статины	Желательно всем больным с высоким и очень высоким рисками смерти от ССЗ	ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 2,5$ ммоль/л
Комбинированная терапия: Статины + эзетимиб	При не достижении целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально высоких доз статинов При плохой переносимости высоких доз статинов	ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 2,5$ ммоль/л
Комбинированная терапия: Статины + секвестранты желчных кислот (редко)	Гиперхолестеринемия IIa (в том числе семейная) и IIb типов	ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 2,5$ ммоль/л
Комбинированная терапия: Статины + фибраты	Гипертриглицеридемия	ТГ $> 5,6$ ммоль/л
Комбинированная терапия: Статины + никотиновая кислота (убедительных данных для рекомендаций в широкой практике нет)	Гипертриглицеридемия IIa и IIb фенотипы Гипоальфахолестеринемия	ТГ $> 5,6$ ммоль/л  ХС ЛВП $\leq 1,0$ ммоль/л
Комбинированная терапия: Фибраты + никотиновая кислота + омега-3 жирные кислоты (для предупреждения острого панкреатита)	Гипертриглицеридемия I, III, IV, V фенотипов	ТГ $> 10,0$ ммоль/л

При наличии очень высоких уровней ТГ обязательно вначале назначают статины III или IV поколений, обладающих наибольшим гипотриглицеридемическим эффектом среди статинов и обеспечивающих достоверное снижение риска по конечным точкам, а затем комбинируют с фибратами или с никотиновой кислотой для достижения целевых уровней по ТГ.

Силиция-Полиграф

## НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СТАТИНОВ

**Больные пожилого и старческого возраста.** Рекомендовано назначение гиполипидемических препаратов, и статинов в частности, всем пожилым больным ( $\geq 60$  лет) и больным старческого возраста ( $\geq 75$  лет) не только при наличии ИБС, но и большинству пациентов при ее отсутствии (правастатин в дозе 20-40 мг/сут. за 3 года у больных 70-82 лет снизил смертность от ИБС на 24%).

Пожилые больные подвержены большему риску побочных действий лекарственных средств, поэтому нормализацию нарушений липидного обмена необходимо начинать с немедикаментозных мер с особым вниманием к диете. При сохранении дислипидемии в течение 3 мес. после проведения перечисленных мероприятий, рекомендовано назначить статины в минимальной дозе, постепенно титруя ее до достижения целевых уровней под контролем печеночных ферментов не реже 1 раза в месяц.

**Дети старше 10 лет с доказанной семейной формой гиперхолестеринемии (гомозиготная и тяжелая гетерозиготная формы).** Показана комбинация медикаментозной терапии (в том числе статинами) с регулярными сеансами плазмафереза или иммуносорбции ЛНП. В случаях семейной гиперхолестеринемии с ксантоматозом, стенозом аортального клапана решение о медикаментозной терапии принимается после обследования ребенка в специализированной клинике.

**Острый коронарный синдром.** В последнее время убедительно продемонстрированы преимущества «агрессивной» гиполипидемической терапии (аторвастатин 80 мг/сут., розувастатин 40 мг/сут.), по сравнению с терапией умеренными дозами статинов, для улучшения прогноза больных ОКС. Учитывая проблемы, связанные с назначением высоких доз статинов в России (высокая стоимость больших доз), у всех без исключения больных с ОКС рекомендовано определение липидного профиля после поступления в стационар и назначение статинов при ХС ЛНП  $> 1,8$  ммоль/л (77 мг/дл) в возможно ранние сроки после госпитализации (Рекомендации ВНОК по терапии ОКС). Это повышает приверженность к применению статинов больных ИБС в последующем.

**Артериальная гипертония.** Рекомендовано назначение статинов больным АГ  $< 80$  лет, у которых расчетный риск сердечно-сосудистой смерти  $> 5\%$  по шкале SCORE. Целевые уровни ОХС и ХС ЛНП должны быть  $< 5,0$  и  $< 3,0$  ммоль/л, соответственно.

**Больные, перенесшие операции на сосудах.** Статины должны быть назначены всем больным, перенесшим реконструктивные операции на артериях и сосудах сердца (АКШ, стентирование), за исключением выраженной гипертриглицеридемии.

Принцип терапии статинами таких больных: чем меньше уровень ХС ЛНП, тем лучше.

**ВИЧ-инфицированные больные.** У больных с ВИЧ инфекцией часто развивается вторичная гиперлипидемия, которая вначале проявляется повышением уровня ОХС, затем ТГ. Препараты, которые используют для лечения больных ВИЧ (ингибиторы протеаз – зодовидин, ставудин, ритонавир и др.), также способствуют развитию липодистрофии и гипертриглицеридемии. ВИЧ-инфицированные пациенты, находящиеся на этиотропной терапии плохо переносят симвастатин и ловастатин из-за конкурентного связывания с системой цитохрома Р 450. Для предупреждения побочных эффектов им следует назначать начальные дозы одного из следующих статинов: правастатин 20 мг/сут., аторвастатин 10 мг/сут. или флувастатин 20-40 мг/сут.

**Больные с хронической почечной недостаточностью (ХПН).** У пациентов с ХПН вторичная гиперлипидемия развивается часто, даже у находящихся на гемодиализе. Гипертриглицеридемия развивается в результате нарушения липолиза ТГ липопротеидлипазой, вследствие подавления активности ее неизвестными факторами, присутствующими в уремической плазме. При всех заболеваниях почек повышается уровень атерогенного ЛП (а). Лечение статинами не противопоказано больным с начальной или умеренной ХПН. Использование даже высоких доз статинов не повышает уровня креатинина и не снижает скорости клубочковой фильтрации ниже нормы

**Больные с пересаженными органами.** Часто развивается посттрансплантационная гиперлипидемия II б фенотипа, кроме того, повышается атерогенный ЛП (а). Вторичная дислипидемия усугубляется назначением иммуносупрессоров и стероидов. У данной категории больных не назначают симвастатин и аторвастатин (метаболизируют через изоформу 3А4 цитохрома Р 450), вследствие того, что иммуносупрессоры являются субстратами изоэнзимов цитохрома Р450.

При вторичной гиперлипидемии после пересадки органов возможно назначение флувастатина или правастатина в дозе до 40 мг/сут.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ В РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Считается, что наступление клинического эффекта при применении статинов 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- $\alpha$ ), уменьшения воспаления покрышки бляшки, влияния на агрегационное состояние тромбоцитов и улучшения функциональных свойств эндотелия: вазодилатации, уменьшения локальной констрикторной реакции сосудов.

Клиническим подтверждением того, что статины нельзя рассматривать только как гипохолестеринемические средства, являются результаты исследования выживаемости больных, подвергшихся операции илеоцекального шунтирования. После операции разница в частоте «конечных точек» (ИМ, летальный исход от ИБС) у оперированных больных и в контрольной группе стала достоверной только после 4 лет наблюдения (снижение ХС ЛНП в группе вмешательства на 40%, сохранение целевого уровня  $\geq 10$  лет). В то время как многочисленные РКИ с применением статинов (снижение уровня ХС ЛНП на 26-40%) продемонстрировали ускорение клинического эффекта на два года в отношении «конечных точек», что можно объяснить комплексом гипохолестеринемических и плеiotропных положительных эффектов статинов.

Исторически эффективность статинов вначале была доказана в отношении вторичной профилактики, так называемых, «конечных точек» у больных с ССЗ атеросклеротического генеза, а затем были проведены исследования по доказательству первичной профилактики у больных без ССЗ с факторами риска атеросклероза.

### **Первичная профилактика при сердечно-сосудистых заболеваниях**

Расширена доказательная база, на основании которой разработаны схемы первичной профилактики ИБС статинами у больных с факторами риска ССЗ и риском ИБС около 10% в течение 10 лет.

Правастатин эффективен в первичной профилактике несмертельного ИМ и смертности от ИБС при применении в течение 5 лет у больных с факторами риска ССЗ.

Ловастатин предотвращает первые тяжелые проявления ИБС у мужчин и у женщин со средними уровнями ЛНП и низкими концентрациями ЛВП. Наибольший эффект у лиц, составлявших самые низкие тертили по ХС ЛВП ( $<40$  мг/дл). Эти результаты дают основание для рекомендации статинов у пациентов с таким фактором риска, как ХС ЛВП  $<40$  мг/дл.

Лечение аторвастатином 10мг/сут. больных с контролируемой АГ без признаков ИБС достоверно снижает частоту нефатального ИМ и ИБС со смертельным исходом на 36%, что коррелирует с уменьшением концентрации ОХС и ХС ЛНП в среднем на 1,1 и 1,0 ммоль/л, соответственно.

Терапия розувастатином 20 мг/сут. у лиц без ССЗ, но с повышенным содержанием СРБ, позволяет снизить риск ИМ на 54%, все коронарные инциденты + инсульт – на 47%, общей смертности – на 20%.

## **Вторичная профилактика при сердечно-сосудистых заболеваниях**

Применение симвастатина 20 мг/сут. убедительно снижает смертность у больных ИБС через один год лечения, достоверно – через два года; уменьшает частоту осложнений ИБС на 30% как у мужчин, так и у женщин в возрасте до и после 60 лет, в том числе, при таких факторах риска, как курение, АГ и СД.

При увеличении дозы симвастатина до 40 мг/сут. лечение в течение 5 лет на 1/3 снижает смертность, частоту ИМ и инсульта у больных с высоким риском развития осложнений ИБС, с окклюзией артерий других сосудистых областей, СД 2 типа, АГ, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки. Это дает основание для назначения статинов у следующих групп пациентов: женщины; больные старше 75 лет; с уровнем ОХС 3,5–5,0 ммоль/л или ХС ЛНП  $<2,5$  ммоль/л; больные с СД 2 типа без сосудистых осложнений; больные с цереброваскулярной патологией.

Длительное лечение правастатином также эффективно, как и симвастатином, в том числе у больных со средними значениями ОХС, у больных с нестабильной стенокардией. Смертность от ИБС уменьшилась на 24%. Положительный эффект правастатина на заболеваемость и смертность у больных, перенесших ИМ, отмечается при разных исходных уровнях липидов, он тем сильнее, чем выше исходные значения ОХС: при уровне ХС ЛНП  $<135$  мг/дл, снижение риска коронарной смерти – 16%, при уровне от 135 до 173 мг/дл – 26%, при уровне  $>173$  мг/дл – 30%.

Применение флувастатина в высокой дозе 80 мг/сут. у больных после ангиопластики через 6 месяцев, несмотря на недостоверное снижение рестенозов в венечных артериях, снижает частоту всех случаев смерти и нефатального ИМ за счет плейотропных эффектов со стабилизацией атеросклеротической бляшки за короткий срок.

Более впечатляющий эффект от применения статина III поколения – аторвастатина. В дозах 10-80 мг/сут. (средняя доза 24 мг/сут.) аторвастатин

снижает ХС ЛНП на 46%, общую смертность – на 43%, коронарную смертность – на 47%, число инсультов – на 47%, число новых случаев ИБС – на 54%. Аторвастатин эффективен у всех категорий пациентов: у женщин, у 60–75-летних, у пациентов с нестабильной стенокардией, с АГ, с СД. У больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST необходимо раннее назначение аторвастатина в высокой дозе.

Таким образом, конец XX века в медицине завершился крупнейшим успехом в борьбе с извечной болезнью человечества – атеросклерозом.

## Пожилые пациенты

Эффективность статинов у больных пожилого и старческого возраста от 65 до 82 лет оказалась выше, чем публиковалось ранее: лечение статинами (средняя продолжительность – 4,9 года) позволяет снизить риск общей смерти на 22%, риск коронарной смерти – на 30%, риск нефатального ИМ – на 26%, риск реваскуляризации миокарда – на 30%, риск инсульта – на 25%.

## Низкий уровень ХС ЛНП

Статины эффективны и безопасны при применении у пациентов с низким уровнем ХС ЛНП <60 мг/дл (средний уровень ХС ЛНП – 49,3±9,8мг/дл, длительность лечения – 2 года). Достоверно снижается риск смерти, частоты ишемических событий, инсульта при снижении риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Улучшается выживаемость больных с исключительно низкими значениями ХС ЛНП (<40 мг/дл) и без установленной ИБС.

Изменены стандарты лечения. Рекомендовано назначение статинов у всех больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений даже в том случае, если исходный уровень ХС ЛНП у них был <100 мг/дл (2,6 ммоль/л), т. к. это увеличивает выживаемость пациентов.

## Семейная гиперхолестеринемия

Семейная гиперхолестеринемия – моногенное нарушение липидного обмена, сопровождается очень высоким риском развития ИБС. Необходимо немедленное назначение терапии статинами как только диагноз семейной гиперхолестеринемии установлен.

При использовании у больных семейной гиперхолестеринемией симвастина в средней дозе 33 мг/сут. происходит снижение ХС ЛНП на 44%, аторвастатина в дозе 49 мг/сут. – ХС ЛНП на 49%. Кроме того, лечение данными статинами на 76% снижает риск коронарного события с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, риск ИБС – на 80%, однако риск ИМ у пациентов старше 55 лет остается сопоставимым с популяционным.

## Сахарный диабет

Главной причиной утяжеления течения атеросклероза при наличии СД является инсулинорезистентность, которая усугубляет общие для атеросклероза

и СД патологические механизмы: эндотелиальную дисфункцию, дислипидемию, артериальную гипертонию, атеросклеротические маркеры воспаления, прокоагуляционные факторы и др. Наличие гипергликемии  $>110$  мг/дл или СД увеличивает 10-летний коронарный риск в 2 раза.

Уменьшение ХС ЛНП на 1 ммоль/л у больных СД приводит к снижению общей смертности на 9%, частоты основных сосудистых событий – на 21%, уменьшению риска основных коронарных событий, коронарных реваскуляризаций и инсульта – на 20%.

С учетом того, что современная стандартная доза статина должна приводить к снижению ХС ЛНП на 40% (приблизительно на 1,5 ммоль/л), у больных СД терапия различными статинами предотвратит основные сосудистые события при применении:

- правастатина – на 25%
- ловастатина – на 43%
- симвастатина – на 55%
- аторвастатина – на 58%

Согласно современным рекомендациям необходимо назначение статина всем больным с СД, независимо от наличия у них установленной сосудистой патологии и исходного липидного профиля. Исключения составляют случаи, при которых статины не могут назначаться по соображениям безопасности (у беременных женщин), либо при низком краткосрочном сосудистом риске (при СД I типа у детей).

## Хроническая сердечная недостаточность

Статины при ХСН неэффективны, но безопасны.

Применение розувастатина 10 мг/сут. у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различной этиологии (ИБС, дилатационная кардиомиопатия, АГ) сопровождается благоприятными изменениями липидного профиля (ХС ЛНП снижается на 43,8%, ТГ – на 20,5%) и уменьшением уровня СРБ (на 37,1%), но не изменяет частоту ни одной из вторичных конечных точек, частоту различных причин смерти (сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых). Не подтвердилась гипотеза об увеличении риска смерти при выраженном снижении ОХС.

У больных стабильной ИБС, осложненной ХСН, интенсивная липидснижающая терапия аторвастатином 80 мг/сут. в течение 4,9 лет снижает частоту комбинированной конечной точки (смерть от сердечной причины, нефатальный ИМ и инсульт) на 22% и частоту госпитализаций по поводу ХСН.

Переносимость статинов в терапевтических и высоких дозах у больных ХСН хорошая.

## Атеросклероз церебральных и периферических сосудов

Вторичная профилактика с помощью статинов существенно снижает частоту нарушений мозгового кровообращения, в то время как первичная профилактика – уменьшает лишь незначительно.



По данным ультразвукового исследования сонных артерий у больных с ИБС и без нее статины замедляют прогрессирование атеросклероза и индуцируют регрессию его в этих сосудах.

Правастатин не влияет на атеросклероз бедренных артерий при первичной профилактике, однако существенно уменьшает толщину интимы-медии общей бедренной артерии у лиц с ИБС.

## **Интенсивная липидснижающая терапия**

Достигнуть стабилизации, а тем более регресса атеросклеротического процесса можно при агрессивной гиполипидемической терапии, снижая уровень ОХС на 50-60%. 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 ЛНП  $<2,0$  ммоль/л (80 мг/дл) и ниже. Для достижения этих уровней ОХС и ХС ЛНП в настоящее время предлагается применять достаточно высокие дозы статинов: симвастатина или аторвастатина 80 мг/сут., розувастатина 40 мг/сут.

Агрессивная гиполипидемическая терапия аторвастатином 80 мг/сут. достоверно снижает объем атеросклеротической бляшки по сравнению с более умеренной гиполипидемической терапией правастатином 40 мг/сут. Прием высокой дозы аторвастатина предотвращает до 34 больших сердечно-сосудистых событий на 1000 пролеченных пациентов за 5 лет на фоне снижения ХС ЛНП до уровня 2,0 ммоль/л (уменьшение на -48%).

Интенсивная терапия розувастатином (40 мг/сут., 24 мес) вызывает регресс размеров коронарной атеромы в одной артерии со стенозом до 50%, доказанный с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. ОХС снижается на 33,9%, ХС ЛНП – на 53,3% (достигает среднего уровня  $1,6 \pm 0,5$  ммоль/л, ХС ЛВП повышается на 14,7%).

Назначение статинов в агрессивной дозе в ранние сроки (в первые часы и день) – новый стандарт ведения больных ОКС, это позволяет снижать прогрессирование стенокардии и частоту летальных исходов в течение одного года.

Наличие плеойотропных, независимых от гиполипидемического действия эффектов статинов, включающих противовоспалительный, антитромботический и нормализующий функцию эндотелия, дали основание для формирования принципиально новых стандартов ведения больных с острым коронарным синдромом.

Наиболее эффективна интенсивная липидснижающая терапия аторвастатином (80 мг/сут.) у больных с ОКС, которая снижает частоту главных сердечно-сосудистых событий по сравнению с традиционной терапией правастатином (40 мг/сут.). Хотя и интенсивное снижение ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л с помощью правастатина у больных с ОКС оказалось клинически эффективным даже при исходном его уровне ниже 2,6 ммоль/л, что дало повод для обсуждения новых целевых уровней ХС ЛНП у больных с очень высоким риском.

## ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

Расширение показаний к назначению статинов для достижения более низких целевых значений ХС ЛНП и повышение используемых доз статинов сопряжено с неизбежным увеличением числа возникающих побочных реакций.

### Побочные эффекты

**Повышение печеночных ферментов.** Повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) является дозозависимым класс-эффектом статинов. Повышение трансаминаз >3 верхних границ нормы (ВГН), как правило, бессимптомное и преходящее, наблюдается при терапии статинами в терапевтических дозах у <1% больных, в максимальных дозах (80 мг/сут. аторвастатина) или при комбинации с эзимибом – у 2,3% больных, и не зависит от степени снижения ХС ЛНП. Повышение трансаминаз наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов. В 70% случаев происходит спонтанное их снижение при продолжении приема статинов.

Изолированное повышение трансаминаз без увеличения билирубина не является проявлением повреждения печени. Для диагностики поражения печени предпочтительно определение фракций билирубина, которые являются более четким маркером в сравнении с изолированным повышением трансаминаз. При подтверждении поражения печени следует прервать терапию статинами и установить причину.

Следует определять трансаминазы до лечения, через 6, 12 недель после начала терапии статинами, при повышении дозы, в начале комбинированной гиполипидемической терапии и периодически впоследствии.

Изолированное бессимптомное повышение трансаминаз до 3 ВГН не требует отмены статинов. При изолированном бессимптомном повышении трансаминаз >3 ВГН следует определить их уровни повторно, при сохраняющейся гиперферментемии – исключить возможные вторичные причины.

Существуют данные, подтверждающие улучшение гистологии печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне терапии статинами.

**Миотоксичность** от незначительно выраженной миалгии до потенциально фатального рабдомиолиза считается с высокой степенью убедительности класс-эффектом статинов.

**Миопатия** – симптомы миалгии (мышечные боли или напряженность), слабость, судороги в сочетании с повышением уровня КФК  $>10$  ВГН.

**Рабдомиолиз** – повышение уровня КФК  $>10000$  МЕ/л или повышение КФК  $>10$  ВГН в сочетании с увеличением креатинина сыворотки (обычно с появлением миоглобина в моче и окрашиванием мочи в коричневый цвет).

По данным клинических исследований мышечные симптомы: мышечная боль, напряженность, слабость и/или судороги, как правило, не сопровождающиеся повышением креатинфосфокиназы (КФК), встречаются у  $\sim 5\%$  пациентов, получающих терапию статинами, с такой же частотой, как и в группе плацебо. Еще реже отмечается тяжелая миопатия. Специфический механизм повреждения мышечной ткани на фоне терапии статинами неизвестен.

К факторам, повышающим риск развития миопатии, относятся: пожилой возраст, хрупкое телосложение, женский пол, нарушения функции почек и печени, гипотиреоз, полипрагмазия.

Риск миопатии увеличивается при совместном применении статинов с ингибиторами соответствующих изоферментов цитохрома P450. Метаболизм ловастатина, симвастатина и аторвастатина осуществляется с помощью микросомального изофермента CYP3A4, тогда как флувастатин метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9, розувастатин – с помощью изоферментов CYP2C9 и CYP2C19.

Правастатин не метаболизируется системой цитохрома P450 и, соответственно, по сравнению с другими статинами, имеет меньше фармакокинетических взаимодействий. При совместном применении статинов и циклоспорина возможно увеличение частоты нежелательных явлений в связи с влиянием последнего на экскрецию статинов с желчью.

Повышается риск развития мышечных негативных симптомов при комбинации статинов с гемфиброзилом (фибрат), который подавляет связывание статинов с глюкокуроновой кислотой. Мало убедительно взаимодействие статинов с другим производным фиброевой кислоты – фенофибратом, не влияющим на конъюгацию статинов с глюкокуроновой кислотой. Не доказано, что при комбинированной терапии статинами и никотиновой кислотой или ингибиторами абсорбции ХС (эзетимибом) увеличивается частота мышечных нежелательных эффектов.

При появлении мышечных негативных симптомов следует определить КФК для оценки тяжести мышечного поражения и решения вопроса о продолжении терапии статином или изменении дозы. Возникновение мышечных симптомов или повышение уровня КФК требует исключения других причин: повышенная физическая нагрузка, травмы, судороги, гипотиреоз, инфекции, отравление оксидом углерода, полимиозит, дерматомиозит, злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков. Развитие непереносимых мышечных симптомов независимо от уровня КФК является основанием для отмены статина.

После разрешения симптомов возможно назначение того же статина в более низкой дозе или другого статина. Возобновление симптомов требует

подбора другой липидснижающей терапии. Переносимые мышечные симптомы или бессимптомное повышение КФК  $<10$  ВГН позволяют продолжить лечение статином в той же или сниженной дозе. Появление рабдомиолиза является показанием для отмены статина.

**Протеинурия.** При применении статинов иногда определяется умеренная протеинурия, которая возникает в результате дозозависимого подавления реабсорбции белка в почечных канальцах. Развитие протеинурии не требует отмены или снижения дозы статинов, хотя оправданным представляется дообследование пациента.

Проведенное открытое исследование продемонстрировало, что аторвастатин может уменьшать протеинурию и замедлять прогрессирование хронической патологии почек, дополняя положительное воздействие ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина. Хорошую переносимость аторвастатина можно объяснить тем, что лишь 2% метаболитов его экскретируются почками, в отличие от флувастатина (5%), розувастатина (10%), симвастатина (13%) и правастатина (20%).

Установлено, что гиполипидемическая терапия обладает ренопротективными свойствами, способствуя сохранению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению протеинурии у пациентов с почечной патологией.

Таким образом, хронические заболевания почек не являются противопоказанием для назначения статинов, однако наличие умеренной и тяжелой почечной недостаточности требует подбора адекватных доз.

**Влияние на когнитивные функции.** Существуют отдельные сообщения о том, что назначение статинов может приводить к некоторому снижению когнитивных функций, особенно у пожилых пациентов. Однако в РКИ подтверждено отсутствие связи приема статинов и развития деменции, в т.ч. болезни Альцгеймера. Доказано, что длительная терапия статинами не ухудшает память и другие когнитивные функции у пожилых пациентов.

## Противопоказания и предостережения к назначению статинов

Противопоказания к применению статинов приведены в таблице 20.

Таблица 20

### Противопоказания и предостережения к назначению статинов

Категория ограничения назначения статинов	Заболевания/состояния
Противопоказано назначение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Активные воспалительные и тяжелые хронические заболевания печени с повышением АЛТ и АСТ в 3 раза выше нормы</li> <li>• Миопатия – миалгии с повышением КФК в 5 раз выше нормы</li> <li>• Беременность и лактация</li> <li>• В случаях индивидуальной непереносимости (тяжелые кожные реакции, отек Квинке, упорные нарушения функции желудочно-кишечного тракта)</li> </ul>

Не рекомендовано	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Женщины репродуктивного возраста, которые не пользуются методами адекватной контрацепции</li> <li>• Дети до 12 лет</li> <li>• Пожилые больные с тяжелыми нарушениями когнитивных функций</li> </ul>
Назначение с осторожностью	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Острые заболевания печени</li> <li>• Жировой гепатоз</li> <li>• Неконтролируемый СД</li> <li>• Клинически выраженный гипотиреоз</li> </ul>
Временное прекращение лечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Острая инфекция</li> <li>• Обширное хирургическое вмешательство</li> <li>• Тяжелая травма</li> <li>• Тяжелые метаболические, электролитные нарушения</li> </ul>

В таблице 21 приведены препараты, которые не рекомендованы для комбинированного применения со статинами из-за повышения риска развития нежелательных побочных эффектов.

Таблица 21

**Препараты, повышающие риск развития нежелательных побочных эффектов статинов**

Проявления нежелательной побочной реакции	ЛС, одновременный прием которых повышает риск развития нежелательных реакций
Рабдомиолиз и гепатотоксичность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фибраты (липантил 200М, трайкор, ципрофибрат), возможно сочетание с флувастатином (лескол ЭЛ)</li> <li>• Никотиновая кислота и ее производные (эндурацин)</li> </ul>
Рабдомиолиз	<p><b>Конкурентные ингибиторы цитохрома P450</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Азольные противогрибковые средства (клотримазол, миконазол, кетоконазол, интраконазол, флуконазол)</li> <li>• H<sub>2</sub> – блокаторы (циметидин, ранитидин и др.)</li> <li>• Амiodарон (кордарон)</li> </ul> <p><b>Субстраты изознзимов цитохрома P450</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Циклоспорины</li> <li>• Макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин)</li> <li>• Верапамил</li> <li>• Ингибиторы протеаз ВИЧ</li> </ul>

При применении аторвастатина, симвастатина и ловастатина не рекомендовано употребление грейпфрутового сока более 200 мл/сут., который является конкурентным ингибитором CYP3A4, вследствие чего способен резко повышать концентрацию перечисленных статинов в крови (аторвастатина – на 37%, симвастатина – в 9 раз, ловастатина – в 12 раз) и вызвать миопатию/рабдомиолиз. Имеет значение не только количество грейпфрутового сока, но и длительность его потребления.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАТИНОВ

При выборе статина в практической работе врач должен руководствоваться данными о преимуществах и недостатках того или иного препарата и соотношением ожидаемого эффекта и потенциального риска у конкретного пациента. С этой целью можно использовать таблицу 22, в которой суммированы основные, наиболее значимые характеристики статинов и выделены их преимущества и недостатки.

**Таблица 22**  
**Преимущества и недостатки различных статинов**

Статин	Показатели	Преимущества	Недостатки
Ловастатин	T <sub>1/2</sub> / Время приема		3час/ Вечером
	Участие в метаболизме ферментов P450 в печени		CYP3A4 Возможны лекарственные взаимодействия в результате подавления или индукции изоферментов цитохрома P450
	Доза, снижающая ХС ЛНП на 30-40%		Необходима высокая доза 40-80 мг (↓ ХС ЛНП – 31-37%)
	Доза – ↓ТГ		10-80 мг/сут. (↓ТГ – 10-20%)
	Доза – ↑ ХС ЛВП		Небольшое повышение ХС ЛВП (+4-8%) вне зависимости от дозы (10-80 мг)
	Доза – ↓СРБ	<b>Эффективна небольшая доза 10-20 мг при ср. исходных (1,0–3,0 мг/л) значениях СРБ (↓ СРБ – 14,8%)</b>	Неэффективен при исходном СРБ <ср. уровня (1,0–3,0 мг/л) >
Правастатин	T <sub>1/2</sub> / Время приема		1,3 час/ На ночь
	Участие в метаболизме ферментов P450 в печени	<b>По сравнению с другими статинами имеет меньше взаимодействий с ингибиторами изоферментов CYP 450</b>	
	Доза, снижающая ХС ЛНП на 30-40%		Макс.разрешенная доза 40 мг (↓ ХС ЛНП -35-41%)
	Доза – ↓ТГ		10-40 мг/сут. (↓ТГ – 10-20%)
	Доза – ↑ ХС ЛВП		Небольшое повышение ХС ЛВП (+4-8%) вне зависимости от дозы (10-80 мг)
	Доза – ↓СРБ		10 мг (↓ СРБ – 5-10%).
Симвастатин	T <sub>1/2</sub> / Время приема		2 час/ На ночь

	Участие в метаболизме ферментов P450 в печени		CYP3A4 Возможны лекарственные взаимодействия в результате подавления или индукции изоферментов цитохрома P450
	Доза, снижающая ХС ЛНП на 30-40%	<b>Средняя доза 20-40 мг (↓ ХС ЛНП -35-41%)</b>	
	Доза – ↓ТГ	<b>10-80 мг/сут. (↓ТГ – 10-30%)</b>	
	Доза – ↑ ХС ЛВП		Небольшое повышение ХС ЛВП (+4-8%) вне зависимости от дозы (10-80 мг)
	Доза – ↓СРБ	<b>Средняя доза 20 – 40 мг (↓ СРБ – 16-32%)</b>	
Флувастатин	T <sub>1/2</sub> / Время приема		1,2 час/ На ночь
	Участие в метаболизме ферментов P450 в печени	<b>Изоформа CYP2C9 Реже миотоксическое действие</b>	
	Доза, снижающая ХС ЛНП на 30-40%		Необходима высокая доза 40-80 мг (↓ ХС ЛНП – 25-35%)
	Доза – ↓ТГ		10-80 мг/сут. (↓ТГ – 10-20%)
	Доза – ↑ ХС ЛВП		Небольшое повышение ХС ЛВП (+4-8%) вне зависимости от дозы (10-80 мг)
	Доза – ↓СРБ		Неэффективен -изменения СРБ недостоверные
Аторвастатин	T <sub>1/2</sub> / Время приема	<b>14 час/ В любое время</b>	
	Участие в метаболизме ферментов P450 в печени		CYP3A4 Возможны лекарственные взаимодействия в результате подавления или индукции изоферментов цитохрома P450
	Доза, снижающая ХС ЛНП на 30-40%	<b>Небольшая доза 10 мг (↓ ХС ЛНП -39%)</b>	
	Доза – ↓ТГ	<b>10-80 мг/сут. (↓ТГ – 25-43%)</b>	
	Доза – ↑ ХС ЛВП		Повышение ХС ЛВП на 4-8% при дозе 10-40 мг
	Доза – ↓СРБ	<b>Небольшая доза 10-20 мг (↓ СРБ – 21,2-33,8%)</b>	
Розувастатин	T <sub>1/2</sub> / Время приема	<b>20 час/ В любое время</b>	
	Участие в метаболизме ферментов P450 в печени		CYP2C9 и CYP2C19 Возможны лекарственные взаимодействия в результате подавления или индукции изоферментов цитохрома P450
	Доза, снижающая ХС ЛНП на 30-40%	<b>Небольшая доза 10 мг (↓ ХС ЛНП -39-45%)</b>	
	Доза – ↓ТГ	<b>10-40 мг/сут. (↓ТГ – 21-43%)</b>	
	Доза – ↑ ХС ЛВП	<b>При повышении дозы до 40 мг ↑ ХС ЛВП на 9,6-14,7%</b>	Повышение ХС ЛВП на 4-8% при дозе 10-20 мг
	Доза – ↓СРБ	<b>Небольшая доза 10-20 мг (↓ СРБ – 39,8-46%)</b>	

Статины III и IV поколений аторвастатин и розувастатин имеют наибольший период полувыведения, поэтому могут приниматься в любое удобное время дня. Они обладают наиболее выраженными гипохолестеринемическим

и гипотриглицеридемическим эффектами. Небольшие дозы их (10-20 мг/сут.) способны снижать ХС ЛНП на 30-40%, что является достаточным у большинства пациентов для достижения целевого уровня. Розувастатин в большей степени повышает ХС ЛВП.

СРБ (предиктор выживаемости больных ССЗ атеросклеротического генеза) наиболее активно снижают розувастатин, аторвастатин, симвастатин.

Агрессивное лечение аторвастатином (80 мг/сут.) или розувастатином (40 мг/сут.) обеспечивает статистически значимый регресс атеросклеротической бляшки коронарной артерии.

## **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Кардиология. Руководство для врачей. Под ред. академика РАМН Р.Г.Оганова, проф. И.Г.Фоминой. «Медицина», 2004, 54-101 с.
2. Кардиология. Под редакцией Б. Гриффина, Э.Тополя. «Практика». 2008, 761-808 с.
3. Национальные клинические рекомендации. ВНОК. «Силицея-Полиграф», 2010, 192-277 с.
4. Общая врачебная практика по Джону Нобелю. «Практика», М, 2005, 620-636 с.
5. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. академика РАН Е.И.Чазова, чл.-корр. РАМН В.В.Кухарчука, проф. С.А.Бойцова. 2007, 736 с.
6. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. Под ред. академика РАМН Л.И.Ольбинской. «Медицина», 2006, 12-87с.
7. Чазов Е.И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. «Литтера». 2005, 191-211; 278-292 с.



## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

**Выберите один или несколько правильных ответов.**

1. МЕХАНИЗМ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ СВЯЗАН С БЛОКАДОЙ

- 1) липопротеиновой липазы
- 2) циклооксигеназы
- 3) ангиотензинпревращающего фермента
- 4) ГМГ КоА-редуктазы
- 5) брадикинина

2. НОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА (ОХС) У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА

- 1) <7,2ммоль/л (300мг/дл)
- 2) <6,5ммоль/л (250мг/дл)
- 3) <5,0ммоль/л (190мг/дл)
- 4) <4,5ммоль/л (176мг/дл)
- 5) <3,5ммоль/л (130мг/дл)

3. К АТЕРОГЕННЫМ ЛИПИДАМ И ЛИПОПРОТЕИДАМ ПЛАЗМЫ КРОВИ ОТНОСЯТСЯ

- 1) ЛП (а)
- 2) ХС ЛНП
- 3) ХС ЛПП
- 4) ХС ЛВП
- 5) ТГ

4. НОРМАЛЬНЫЙ И ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ТРИГЛИЦЕРИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ

- 1) <3,4ммоль/л (300мг/дл)
- 2) <6,5ммоль/л (250мг/дл)
- 3) <2,3ммоль/л (200мг/дл)
- 4) <1,7ммоль/л (150мг/дл)
- 5) <1,5 ммоль/л (130 мг/дл)

5. ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОВЫШЕНИЕМ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА СОПРОВОЖДАЮТСЯ

- 1) гипотиреоз
- 2) избыточное потребление алкоголя
- 3) билиарный цирроз печени
- 4) острый панкреатит
- 5) прием анаболических гормонов

6. ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОВЫШЕНИЕМ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СОПРОВОЖДАЮТСЯ

- 1) ожирение, булимия
- 2) СД 2 типа, ХПН
- 3) избыточное потребление алкоголя, панкреатит
- 4) применение тиазидных диуретиков, глюкокортикостероидов
- 5) гипотиреоз

7. АТЕРОГЕННЫЕ ТИПЫ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

- 1) I
- 2) IIa
- 3) IIб
- 4) III
- 5) IV

8. ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У

- 1) больных с ОКС
- 2) больных, перенесшие реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах
- 3) больных с наличием нескольких ФР + риск смерти >10%
- 4) пациентов без ССЗ, но есть риск развития атеросклероза вследствие нескольких ФР + риск смерти 1-4% по таблице SCORE
- 5) пациентов без ССЗ с 1 умеренно выраженным ФР + риск смерти  $\leq$ 1% по таблице SCORE

9. ВЫСОКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У

- 1) больных с любыми (не острыми) клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами по риску (клинически выраженный атеросклероз сонных или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД 2 типа с микроальбуминурией)
- 2) пациентов, у которых есть риск развития атеросклероза вследствие нескольких ФР + риск смерти 1-4% по таблице SCORE
- 3) пациентов без ИБС и ее эквивалентов, но имеющие несколько ФР + риск смерти 5-9% по таблице SCORE

- 4) пациентов без ССЗ, но с отягощенным семейным анамнезом
- 5) пациентов без ССЗ с 1 умеренно выраженным ФР + риск смерти  $\leq 1\%$  по таблице SCORE

10. НИЗКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У

- 1) больных с любыми (не острыми) клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами по риску (клинически выраженный атеросклероз сонных или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД 2 типа с микроальбуминурией)
- 2) пациентов, у которых есть риск развития атеросклероза вследствие нескольких ФР + риск смерти 1-4% по таблице SCORE
- 3) пациентов без ИБС и ее эквивалентов, но имеющие несколько ФР риска + риск смерти 5-9% по таблице SCORE
- 4) пациентов без ССЗ с 1 умеренно выраженным ФР + риск смерти  $\leq 1\%$  по таблице SCORE

11. ЦЕЛЕВОЙ (ОПТИМАЛЬНЫЙ) УРОВЕНЬ ХС ЛНП ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА (РИСК ПО ТАБЛИЦЕ SCORE  $\geq 5\%$ ) И БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

- 1)  $< 4,5$  ммоль/л (175 мг/дл)
- 2)  $< 3,5$  ммоль/л (130 мг/дл)
- 3)  $< 2,5$  ммоль/л (100 мг/дл)
- 4)  $< 2,0$  ммоль/л (80 мг/дл)
- 5)  $< 1,7$  ммоль/л (65 мг/дл)

12. РОЗУВАСТАТИН (КРЕСТОР®) ОТНОСИТСЯ К ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ ГРУППЫ

- 1) статинов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы)
- 2) фибратов (производных фиброевой кислоты)
- 3) никотиновой кислоты
- 4) секвестрантов желчных кислот (ионообменных смол)
- 5) ингибиторов кишечной абсорбции ХС

13. ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ПРИЕМА СТАТИНОВ I И II ПОКОЛЕНИЙ (ЛОВАСТАТИНА, СИМВАСТАТИНА, ФЛУВАСТАТИНА, ПРАВАСТАТИНА)

- 1) в 7 часов утра до еды
- 2) в 12 часов до еды
- 3) в 16 часов после еды
- 4) вечером вне зависимости от приема пищи
- 5) в любое удобное время суток

14. ВРЕМЯ ПРИЕМА СТАТИНОВ III И IV ПОКОЛЕНИЙ (АТОРВАСТАТИНА, РОЗУВАСТАТИНА)?

- 1) в 7 часов утра до еды
- 2) в 12 часов до еды
- 3) в 16 часов после еды
- 4) вечером вне зависимости от приема пищи
- 5) в любое удобное время суток

15. СТАТИНЫ

- 1) увеличивают частоту переломов костей
- 2) увеличивают частоту онкологических заболеваний
- 3) увеличивают продолжительность жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза
- 4) увеличивают литогенность печени
- 5) увеличивают стеатоз печени

16. ЗАРЕГИСТРИРОВАНО ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С АНГИОПЛАСТИКОЙ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ У

- 1) флувастатина
- 2) правастатина
- 3) аторвастатина
- 4) розувастатина
- 5) церивастатина

17. ФЕНОТИП ГИПЕРЛИПИДЕМИИ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ У БОЛЬНОГО ИБС [липидный профиль: ОХС – 283 мг/дл (7,3 ммоль/л), ТГ – 266 мг/дл (3,0 мг/дл), ХС ЛНП – 191 мг/дл (4,9 ммоль/л), ХС ЛВП – 39 мг/дл (1,0 ммоль/л), индекс атерогенности – 6,3]

- 1) IIa
- 2) IIб
- 3) III
- 4) IV
- 5) V

18. НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫ БУДУТ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ У БОЛЬНОГО С ЛИПИДНЫМ ПРОФИЛЕМ, ПРЕДСТАВЛЕННЫМ В ПРЕДЫДУЩЕМ ВОПРОСЕ,

- 1) эзетимиб (Эзетрол®)
- 2) аторвастатин (Липримар®, Тулип, Аторис, Торвакард)
- 3) флувастатин (Лескол ЕЛ)
- 4) розувастатин (Крестор®)
- 5) омега-3 жирные кислоты (Омакор®)

19. ФЕНОТИП ГИПЕРЛИПИДЕМИИ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ [липидный профиль: ОХС – 190 мг/дл (5,0 ммоль/л), ТГ – 325 мг/дл (3,7 ммоль/л), ХС ЛНП – 101 мг/дл (2,6 ммоль/л), ХС ЛВП – 27 мг/дл (0,7 ммоль/л), индекс атерогенности – 6,7]

- 1) IIa
- 2) IIb
- 3) III
- 4) IV
- 5) V

20. СТАТИНЫ НАЗНАЧАЮТСЯ БОЛЬНОМУ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

- 1) в течение недели после поступления в стационар с постепенным повышением дозы на 10 мг 1 раз в 1-2 мес
- 2) только при повышении уровня ХС ЛПН  $>4,0$  ммоль/л (155 мг/дл)
- 3) в первые 24 ч после поступления в стационар при уровне ХС ЛНП  $>77$  мг/дл (2,0 ммоль/л)
- 4) при выписке из стационара с дальнейшей титрацией до целевого уровня ХС ЛНП
- 5) не назначают

21. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ СТАТИНОВ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) тяжелые заболевания печени с повышением АЛТ, АСТ в 3 раза выше нормы; миопатии с повышением КФК в 5 раз выше нормы; беременность, лактация
- 2) острый ИМ, увеличение интервала QT на ЭКГ
- 3) подагра, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
- 4) запоры, гипертриглицеридемия
- 5) желчнокаменная болезнь, ХПН II-III ст.

22. ИЗ-ЗА РИСКА РАЗВИТИЯ МИОЗИТА И РАБДОМИОЛИЗА НЕ РЕКОМЕНДОВАНО ПРИМЕНЯТЬ СО СТАТИНАМИ

- 1) фибраты и никотиновую кислоту
- 2) эритромицин и кларитромицин
- 3) циклоспорин и азольные противогрибковые средства
- 4) бета-адреноблокаторы
- 5) триметазидин

23. ФАРМАКОТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

- 1) способствует контролю гипергликемии
- 2) предупреждает микрососудистые поражения

- 3) снижает постпрандиальную гипертриглицеридемию
- 4) снижает уровень модифицированного ХС ЛНП, корригирует ТГ, предупреждает макросудистые поражения и осложнения
- 5) снижает гиперурикемию

#### 24. НЕОБХОДИМО ВРЕМЕННО ОТМЕНЯТЬ СТАТИНЫ ПРИ

- 1) острой инфекции
- 2) обширном хирургическом вмешательстве
- 3) тяжелой травме
- 4) тяжелых метаболических, электролитных нарушениях
- 5) острым коронарном синдроме

#### 25. КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ

- 1) 1 раз в месяц
- 2) 1 раз в 3 месяца
- 3) 1 раз в 6 месяцев
- 4) 1 раз в 12 месяцев
- 5) можно не контролировать

#### 26. КРИТЕРИИ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

- 1) повышение АЛТ, АСТ в 2 раза выше верхней границы нормы
- 2) повышение АЛТ, АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы
- 3) повышение КФК в 3 раз выше верхней границы нормы
- 4) повышение КФК в 5 раз выше верхней границы нормы
- 5) появление миалгий

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

**Задача 1.** Больная Р., 58 лет. Диагноз ИБС, стенокардия напряжения – II ФК.

Атриовентрикулярная блокада 1 ст. Нарушения ритма: желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы. Артериальная гипертензия II ст., 3 степень повышения АД, риск высокий.

В биохимическом анализе крови: общий ХС – 7,6 ммоль/л, триглицериды – 2,0 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,3 ммоль/л, ХС ЛНП – 5,4 ммоль/л.

Больная получает тромбо-асс (ацетилсалициловая кислота) 100 мг/сут., престанс (периндоприл 10 мг+амлодипин 10 мг) 1 табл/сут., конкор (бисопролол) 5 мг/сут., арифон ретард (индапамид) 1,5 мг/сут.

Частота приступов стенокардии 1 в 2 недели, АД 130/85 мм рт.ст.

**Какой фенотип гиперлипидемии?**

**Какие дополнительные анализы крови необходимо сделать, чтобы исключить вторичный характер высокой гиперхолестеринемии?**

**Задача 2.** Больная Р., 58 лет. Диагноз см. выше. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы было выявлено умеренное увеличение обеих долей, единичные мелкие узловые образования, неоднородность эхоструктур щитовидной железы. В анализах крови: уровень ТТГ – 14 мЕд/л (норма 0,4-4), Т4 свободный – 8 пмоль/л (норма 9-22), Т3 свободный – 2,8 пмоль/л (норма 3,2-7,2), антитела к ТПО 125,70 МЕ/мл (норма <30).

**Какое выявлено сопутствующее заболевание, влияющее на липидный профиль?**

**Какие два препарата дополнительно Вы назначите данной больной?**

**Задача 3.** Больная Б., 34 лет. Диагноз: семейная гиперхолестеринемия. Атеросклеротический стеноз устья аорты (градиент давления 23 мм рт.ст). Артериальная гипертензия II ст., 2 степень повышения АД, риск высокий. Больная получает липримар (аторвастатин) 20 мг/сут., индапамид 1,5 мг/сут., моноприл (фозинорм) 20 мг/сут. Общий ХС снизился с 12,4 ммоль/л до 7,6 ммоль/л. Через 9 месяцев лечения у больной появились боли в мышцах предплечий и бедер, слабость в руках и ногах. В анализе крови выявлено увеличение КФК до 820 ед/л (норма ≤174 ед/л), креатинина – до 190 мкмоль/л (норма для женщин ≤ 97 мкмоль/л).

**У больной развилось побочное действие**

- 1) медикаментозный миокардит
- 2) медикаментозный гепатит
- 3) миалгии
- 4) миозит и рабдомиолиз
- 5) медикаментозный полиневрит

**На какой препарат развилось побочное действие?**

**При развитии какой побочной реакции необходимо**

- 1) отменить статин, назначить фибрат (трайкор, липантил 200М)
- 2) дополнительно назначить эзетимиб (эзетрол)
- 3) заменить на другой статин
- 4) заменить на пролонгированную форму никотиновой кислоты (эндурацин)
- 5) отменить статин, назначить ионообменные смолы, проводить сеансы селективной иммуносорбции ЛНП

**Задача 4.** Больной П. 57 лет. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения I ФК.

Постинфарктный кардиосклероз (ИМ с Q в 2008г. в переднеперегородочной области левого желудочка. Ангиопластика в 2008г. (2 покрытых стента в нисходящей межжелудочковой артерии и артерии тупого края). Гиперлипидемия IIa типа. Гепатит А в анамнезе. Больной получает плавикс (клопидогрел) 75 мг 1 табл./сут., тромбо-асс (ацетилсалициловая кислота) 100 мг/сут., конкор (биспролол) 5 мг/сут., липримар (аторвастатин) 20 мг/сут. В биохимическом анализе крови: общий холестерин 6,0 ммоль/л, ХС ЛНП 3,6

ммоль/л, ХС ЛВП – 1,6 ммоль/л, триглицериды 1,7 ммоль/л, АЛТ – 56 МЕ/л, АСТ-60 МЕ/л.

**К какой группе риска относится данная больная?**

**Целевой уровень ХС ЛНП у данной категории больных?**

**Ваши действия по достижению целевого уровня ХС ЛНП у данного больного?**

## ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

- |              |              |         |         |             |
|--------------|--------------|---------|---------|-------------|
| 1. – 4       | 6. – 1,2,3,4 | 11. – 4 | 16. – 1 | 21. – 1     |
| 2. – 3       | 7. – 2,3,4,5 | 12. – 1 | 17. – 2 | 22. – 1,2,3 |
| 3. – 1,2,3,5 | 8. – 1,2,3   | 13. – 4 | 18. – 2 | 23. – 4     |
| 4. – 4       | 9. – 1,2,3,4 | 14. – 5 | 19. – 4 | 24. – 3     |
| 5. – 1,2,5   | 10. – 4      | 15. – 3 | 20. – 3 | 25. – 3     |
|              |              |         |         | 26. – 2,4   |

## ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

**Задача 1.** На фенотип гиперлипидемии. Необходимо исследовать уровень гормонов щитовидной железы: ТТГ, свободный Т3 и Т4, антитела к ТПО – для исключения патологии щитовидной железы с гипофункцией. Кроме того, исследовать биохимические печеночные тесты для исключения гепатита или цирроза печени.

**Задача 2.** Выявлены: узловой зоб, хронический тиреоидит, гипотиреоз. Последний приводит к вторичной гиперхолестеринемии.

Рекомендовано назначить левотироксин (L-тироксин), титровать дозу до целевого уровня ТТГ 2,0-3,0 мЕд/л. Кроме того, учитывая высокий риск смерти от ССЗ, необходимо назначить статины III или IV поколения, дозу титровать каждый месяц до достижения целевого уровня ХС ЛНП.

**Задача 3.** У больной на прием аторвастатина развилось побочное действие – миозит и рабдомиолиз. Необходимо отменить статины, назначить ионообменные смолы, проводить сеансы селективной иммуносорбции ЛНП.

**Задача 4.** Больной относится к группе очень высокого риска. Целевой уровень ХС ЛНП у данной категории больных <2,0 ммоль/л. Возможно продолжить тирацию дозы аторвастатина до 40–80 мг/сут. или розувастатина до 20-40 мг/сут. Однако учитывая гепатит А в анамнезе и уже существующее повышение АЛТ и АСТ, возможна комбинация указанных высокоэффективных статинов с эзетимибом (эзетролом) 10 мг/сут. для усиления гипохолестеринемического эффекта.



## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТАТИНОВ

**ACAPS** – Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (Изучение динамики бессимптомного течения атеросклероза в сонных артериях), 1992.

**ADMIT** – Arterial Disease Multiple Intervention Trial (Исследование по оценке влияния различных методов терапии на течение атеросклероза и его осложнений), 2000.

**ALERT** – Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial (Исследование, в котором оценивались результаты терапии Лесколом у больных, перенесших трансплантацию почки), 2004.

**ALLHAT-LLT** – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial (Исследование, в котором изучалось влияние снижения АД и уровня ХС-ЛНП на развитие ИМ и других ССЗ), 2002.

**ALLIANCE** – Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (Исследование по влиянию интенсивной липидснижающей терапии на предупреждение новых сердечно-сосудистых заболеваний), 2004.

**AMORIS** – Apolipoprotein MOrtality RISk study (Исследование, в котором изучался риск смерти от ССЗ в зависимости от спектра апопротеинов, входящих в различные классы липопротеинов), 2010.

**ARBITER** – Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (Ультразвуковое исследование, показавшее эффективность комбинированной терапии нiasпаном, в дозе 1000 мг, добавленного к терапии статинами в течение 1 года, по сравнению с плацебо), 2002.

**ASAP** – Atorvastatin Simvastatin Atherosclerosis Progression (Ультразвуковое исследование эффекта интенсивной гиполипидемической терапии atorвастатином 80 мг и симвастатином 40 мг на ТИМ у больных с семейной ГЛП), 2005.

**ASCOT-LLA** – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (Англо-Скандинавское исследование, показавшее эффективность atorвастатина 10 мг в предупреждении ССО, в частности ишемического инсульта, у больных с АГ), 2003.

**ASTEROID** – A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden (Исследование, показавшее возможность регрессии объема атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования у лиц с нормальным уровнем холестерина, принимавших розувастатин 40 мг/сут.), 2006.

**AVERT** – Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment (Исследование, показавшее преимущества длительной терапии аторвастатином на течение ИБС по сравнению с внутрисосудистой баллонной ангиопластикой), 1999.

**BIP** – Bezafibrate Infarction Program (Исследование, в котором оценивалось влияние безафибрата 400 мг на предупреждение ССО у больных, перенесших ИМ), 2008.

**CARDS** – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (Исследование, доказавшее эффективность применения аторвастатина в дозе 10 мг у больных с СД 2 типа в первичной профилактике ССО), 2004.

**CARE** – Cholesterol and Recurrent Events (Исследование, в котором изучали правастатин у больных с ИБС и ИМ в анамнезе с умеренным уровнем ХС-ЛНП, которое доказало необходимость назначения статинов у больных высокого риска, безотносительно уровня ХС), 1995.

**CDP** – Coronary Drug Project (Исследование, проходившее в период, когда статины еще не вошли в клиническую практику, и в котором оценивалось влияние никотиновой кислоты на предупреждение ССО), 1976.

**CLAS** – Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (Исследование по изучению регрессии атеросклероза коронарных артерий по данным количественной коронарной ангиографии), 1999.

**CLAS I-II** (колестипол 30 г + никотиновая кислота 4 г), 1987.

**CORONA** – Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure (Исследование, в котором изучалось влияние розувастатина на предупреждение ССО у пожилых больных, с ишемической кардиопатией и СН III-IV функционального класса по классификации NYHA), 2007.

**DAIS** – Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (Исследование, в котором оценивалось влияние фенофибрата 200 мг/сут. на течение атеросклероза у больных с СД II типа в коронарных артериях по данным повторной коронарографии), 2001.

**ENHANCE** – Ezetimibe and simvastatin in Hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression (Исследование, в котором сравнивали два режима терапии: симвастатин 80 мг (монотерапия) против комбинации эзетимиба 10 мг с симвастатином 80 мг на динамику ТИМ у больных с СГХС; исследование не показало преимуществ комбинации по сравнению с монотерапией), 2008.

**FATS** – Familial Atherosclerosis Treatment Study (Исследование по изучению регрессии атеросклероза коронарных артерий по данным количественной коронарографии при лечении колестиполом 30 г и ловастатином 40 мг; колестиполом 30 г и никотиновой кислотой 4 г), 2005.

**FIELD** – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Многоцентровое рандомизированное исследование фенофибрата у больных с СД 2 типа с целью оценки влияния терапии на предупреждение ССО. Исследование показало, что фенофибрат более эффективно влиял на снижение частоты осложнений, связанных с поражением микроциркуляторного русла и в незначительной степени снижал частоту макрососудистых осложнений), 2005.

**GISSI-HF** – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure Study (Рандомизированное исследование, проведенное в Италии и показавшее эффективность омега-3 ПНЖК во вторичной профилактике коронарных событий у лиц с СН, в этом же исследовании розувастатин 10 мг/сут. не показал каких либо преимуществ у больных с СН), 2008.

**HATS – HDL** – Atherosclerosis Treatment Study (Рандомизированное исследование, показавшее эффективность комбинированной терапии ниацином замедленного высвобождения 2-4 гр с симвастатином 10-20 мг/сут. в течение 3 лет в снижении риска смерти, ИМ, инсульта или необходимости в операциях реваскуляризации), 2001.

**HHS** – Helsinki Heart Study (Рандомизированное исследование, показавшее эффективность гемфиброзила 1200 мг/сут. в предупреждении смертельных исходов и ИМ, особенно у больных с повышенным уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛВП), 1992.

**HPS** – Heart Protection Study (Самое крупное исследование со статинами с участием 20526 пациентов, показавшее достоверное снижение риска общей смертности, количества ИМ, всех типов инсульта, операций реваскуляризации у разных категорий пациентов, в первичной и вторичной профилактике, у мужчин и женщин, у лиц с различным исходным уровнем ХС при терапии симвастатином 40 мг в течение 5 лет), 2001.

**IDEAL** – Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering (Рандомизированное исследование, не показавшее преимущества агрессивной терапии аторвастатином 80 мг/сут. по сравнению со «стандартной» терапией симвастатином 20-40 мг/сут. у пациентов с ИБС в предупреждении «больших» коронарных событий), 2005.

**ILLUMINATE** – Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (Исследование с применением торсетрапиба, ингибитора белка-переносчика эфиров ХС. Гипотеза о возможности предупреждения осложнений атеросклероза при значительном

повышении ХС-ЛВП с использованием торсетрапиба в этом исследовании не подтвердилась; в группе, получавшей торсетрапиб, наблюдали большее число смертельных исходов от ССО), 2007.

**IMPROVE-IT** – Improved Reduction of Outcomes: Vyto rin Effi casy International Trial (Исследование, в котором изучается влияние комбинированной терапии эзетимиб/симвастатин на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных после ОКС), 2010.

**JUPITER** – Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (Исследование по первичной профилактике, показавшее ранний (менее 2-х лет) достоверный эффект по снижению ССС и общей смертности при лечении розувастатином 20 мг/сут. у 8900 лиц с низким риском ССО, имевших нормальный уровень ХС и повышенный уровень С-реактивного белка), 2003.

**KAPS** – Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (Сравнительное рандомизированное плацебо контролируемое исследование по первичной профилактике каротидного и феморального атеросклероза. Исследование по применению правастатина в дозе 40 мг/сут. было проведено у 447 мужчин в течение 3 лет. В группе правастатина прогрессирование средней ТИМ было на 45% меньше, чем в группе плацебо), 1995.

**LAARS** – LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (Исследование LAARS показало улучшение перфузии миокарда, наблюдаемое в группе больных СГХС, получавших комбинированную терапию: аферез ЛНП + симвастатин 40 мг/сут., по сравнению с группой, получавшей только симвастатин 40 мг/сут.). 1996.

**LCAS** – Lipoproteins in Coronary Atherosclerosis Study (Исследование регрессии коронарного атеросклероза при монотерапии флувастатином 40 мг/сут. и комбинированной терапии колестиполом и флувастатином 40 мг/сут.), 1996.

**LIPID** – Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (Исследование по долговременному применению правастатина в дозе 40 мг/сут. у пациентов с ИБС и умеренной ГХС в котором наблюдали снижение сердечно-сосудистой смертности и осложнений ИБС; в исследовании также была показана хорошая переносимость и безопасность правастатина при длительном применении), 1998.

**LIPS** – Lescol Intervention Prevention Study (Двойное-слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование с участием 1677 пациентов, перенесших успешную операцию ангиопластики, показавшее, что лечение флувастатином 80 мг/сут. способствовало снижению количества ССО у больных после успешной ангиопластики), 1996.

**MARS** – Manitored Atherosclerosis Regression Study (Пандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование с повторной

количественной коронарографией по применению ловастатина у пациентов с коронарным атеросклерозом), 1993.

**MERCURI** – Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (Исследование по изучению эффективности снижения ХС с использованием розувастатина. В двух (MERCURI 1 и MERCURI 2) сравнительных 16 недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10-20 мг в сутки по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС-ЛНП согласно критериям NCEP ATP и EAS), 2004.

**MESA** – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (В рамках многоцентрового исследования MESA была изучена прогностическая значимость кальциноза коронарных артерий и создана референсная база по определению возрастных норм коронарного кальция), 2008.

**METEOR** – Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin (В исследовании METEOR показана возможность обратного развития ТИМ под влиянием терапии розувастатином 40 мг/сут. в течение 24 месяцев у лиц, относящихся к группе низкого риска с гиперхолестеринемией), 2007.

**MIRACL** – Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (Двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование, показавшее, что терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут., назначенная в первые 24-96 часов после начала ОКС, снижает смертность и количество нефатальных ишемических событий в последующие 16 недель), 2001.

**MONICA** – Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (Эпидемиологический проект ВОЗ MONICA, в котором проведен мультивариантный анализ связи динамики традиционных ФР с сердечно-сосудистой смертностью, а также с заболеваемостью ИБС и мозговым инсультом), 2009.

**MRFIT** – Multiple Risk Factor Intervention Trial (Проспективное исследование по изучению основных факторов риска ИБС, включая липиды сыворотки крови у мужчин 35-57 лет (361662 человека). Впервые был определен пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л), начиная с которого регистрировался значительный рост смертности от ИБС за 12-летний период наблюдения), 1986.

**MSS** – Moscow Statins Survey (Московское исследование по изучению назначения статинов в поликлиниках г. Москвы), 2006.

**NASDAC** – New Atorvastatin Starting Doses – A Comparison («Новые стартовые дозы аторвастатина-сравнение». 8-недельное сравнительное исследование разных стартовых доз аторвастатина 10-80 мг/сут.), 2005.

**ORION** – Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance imaging observation («Исходы при лечении розувастатином

на каротидную атерому: наблюдение с помощью магнитного резонанса». Современное регрессионное сравнительное исследование с розувастатином 5 и 40 мг/сут. у больных с гиперхолестеринемией и стенозами в сонных артериях, продолжительность 24 месяца. По результатам работы, через 2 года терапии, количество «опасных» бляшек уменьшилось на 41,4%, разницы по морфологии атеросклеротических бляшек у лиц на терапии розувастатином 5 мг и розувастатином 40 мг получено не было), 2007.

**ORIGIN** – Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (Текущее исследование по изучению применению гларгина на частоту случаев сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа), 2008.

**ОСКАР** – Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг. (Российское эпидемиологическое исследование, в котором показана низкая частота назначения статинов в различных городах России и низкая приверженность пациентов к назначаемой терапии), 2006.

**PROCAM** – PROspective Cardiovascular Munster Study (Внутрипопуляционное исследование в г. Мюнстер, Германия, в котором изучалось влияние факторов риска на вероятность развития ИМ и была выявлена взаимосвязь ассоциации низкого уровня ХС-ЛВП, высокой концентрации ТГ и умеренно повышенных значений ХС-ЛНП и риска развития ИБС), 1997.

**PROSPER** – Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (Пандомизированное, плацебо контролируемое исследование, показавшее эффективность терапии правастатином 40 мг/сут. у пожилых пациентов, в возрасте 70-82 года с высоким риском ИБС или ишемического инсульта; по результатам исследования терапия правастатином в течение 3 лет снижает риск ИБС у пожилых пациентов на 24%), 2002.

**PROVE IT – TIMI 22** – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (В рандомизированном исследовании по применению агрессивной терапии аторвастатином 80 мг/сут. по сравнению с правастатином 40 мг/сут. у пациентов с ОКС было установлено, что снижение уровня ХС-ЛНП до 1,8 ммоль/л (при агрессивной терапии), более эффективно в предупреждении повторных сердечно-сосудистых событий, чем достижение стандартного уровня ХС-ЛНП 2,6 ммоль/л (при терапии правастатином), 2004.

**REVERSAL** – Regression of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (Исследование с использованием методики внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения, показавшее возможность замедления прогрессии коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут.), 2004.

**SAFARI** – The Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (В исследовании сравнивались монотерапия симвастатином 20 мг, монотерапия фенофибратом 160 мг или комбинация фенофибрата 160 мг с симвастатином у больных с комбинированной ГЛП. За 12 недель лечения уровень Тг на комбинации снизился на 43%, ХС-ЛНП – на 31,2%, уровень ХС-ЛВП повысился на 18%), 2005.

**SEAS** – Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (В исследовании SEAS основной гипотезой работы было изучение влияния комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) по сравнению с плацебо на количество больших коронарных событий в течение 4-х лет у 1873 больных с аортальным стенозом. Комбинированная терапия (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) позволила добиться значительного снижения уровня ХС-ЛНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль) и снижения частоты ишемических событий на 22%, вместе с тем достоверной разницы между группами по первичной КТ получено не было), 2008.

**SHARP** – Study of Heart and Renal Protection (Пандомизированное исследование с «твердыми» конечными точками проводится в настоящее время у пациентов с ХПН, принимающих комбинированную терапию эзетимиб/симвастатин), 2005.

**SPARCL** – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (Пандомизированное, двойное–слепое, плацебо контролируемое исследование, проведенное у пациентов с инсультом или ТИА (в течение 6 месяцев до рандомизации) и без ИБС показало, что применение аторвастатина 80 мг/сут. снижало количество инсультов и кардиоваскулярных событий у этих пациентов), 2006.

**STELLAR** – Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin (В исследовании изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут. по сравнению с аторвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут., симвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут. или правастатином 10, 20 или 40 мг/сут. у пациентов с гиперхолестеринемией), 2003.

**4S** – Scandinavian Simvastatin Survival Study (По результатам плацебо контролируемого исследования 4S была впервые показана возможность существенно снижать сердечно-сосудистую (-42%) и общую (-30%) смертность у больных с высоким уровнем ХС, перенесшим ИМ, которые в течение 5 лет получали симвастатин в дозе 20-40 мг в сутки), 1994.

**TNT** – Treating to New Targets Study (В исследовании изучалась эффективность и безопасность длительного снижения уровня ХС-ЛНП (<2,6 ммоль/л) у пациентов со стабильной ИБС, находящихся на терапии аторвастатином 10 мг или 80 мг в сутки), 2005.

**VA-HIT** – Veterans Affairs High-Density Lipoprotein term Evaluation Intervention (В рандомизированном двойном-слепом, плацебо контролируемом исследовании было впервые показано, что у пациентов с ИБС и исходно сниженным уровнем ХС-ЛВП, лечение гемфиброзилом в дозе 1200 мг в сутки приводило к достоверному снижению числа случаев нефатального ИМ), 2002.

**WOSCOPS** – West of Scotland Coronary Prevention Study (В этом исследовании по первичной профилактике атеросклероза у мужчин 45-64 лет с высоким риском была доказана эффективность правастатина в дозе 40 мг/сут. по влиянию на сердечно-сосудистую смертность), 1995.