

СТАТИНЫ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ, КОНТРОЛЬ И ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

С.В. Шалаев^{1,2}, З.М. Сафиуллина¹

¹ Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

² Кардиологический диспансер Тюменской областной клинической больницы, Тюмень

Статины являются распространенными препаратами для лечения гиперхолестеринемии – одной из основных причин развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Представлен обзор результатов современных исследований статинов, подтверждающих эффективное позитивное влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на смертность от сердечно-сосудистых осложнений при хорошей переносимости и относительной безопасности этих средств. Применение статинов является долговременной стратегией первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца гиперхолестеринемия, статины, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, гиполипидемическая активность, целевой уровень липидов и липопротеидов

Болезни, связанные с атеросклерозом, занимают основные позиции в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах. Дислипидемия – одна из основных причин развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Эпидемиологические исследования свидетельствуют о прямой зави-

деляющей скорость синтеза ХС в клетке, превращая 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А в мевалоновую кислоту. В результате угнетения ГМГ-КоА-редуктазы снижается внутриклеточное содержание ХС и увеличивается экспрессия рецепторов к ХС ЛПНП; содержание ХС ЛПНП в крови соответственно снижается.

и правастатин получены путем естественной ферментации грибов; флувастатин, аторвастатин и розувастатин являются синтетическими препаратами. Правастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин поступают в организм в активной форме, а лактоновое кольцо ловастатина и симвастатина гидролизуются после поступления в организм, поэтому эти статины являются пролекарствами. Большинство статинов метаболизируется в печени при участии изоферментов 3А4 и 2С9 системы цитохрома Р450. Через систему цитохрома Р450 3А4 также осуществляется метаболизм препаратов: циклоспорина, эритромицина, фелодипина, лидокаина, мибефрадила, мидазолама, нифедипина, хинидина, тербинафина, триазолама, верапамила, варфарина, а также ряда других лекарственных средств. Цитохром Р450 2С9 участвует в метаболизме атенолола, диклофенака, гексобарбитала, N-десметилдиазепама, толбутамида. Конкурентное связывание фермента приводит к повыше-

В рандомизированных исследованиях убедительно доказана не только высокая гиполипидемическая активность статинов, но и эффективное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике ИБС

симости смертности вследствие ИБС от уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Статины являются одними из наиболее распространенных препаратов для лечения гиперхолестеринемии. Они ингибируют ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А)-редуктазу – фермент, опре-

Основные характеристики статинов

В клинической практике в настоящее время используют следующие статины: ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин. Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим характеристикам (табл. 1). Ловастатин, симвастатин

Таблица 1. Фармакологическая характеристика статинов

Препарат	Растворимость	T _{1/2} , часы	Наличие активных метаболитов	Метаболизм
Ловастатин	Жирорастворимый	2–3	+	Цитохром Р450 3А4
Правастатин	Водорастворимый	1,5–2	–	Сульфатирование
Флувастатин	Жирорастворимый	1	–	Цитохром Р450 2С9
Симвастатин	Жирорастворимый	2	+	Цитохром Р450 3А4
Аторвастатин	Жирорастворимый	14	+	Цитохром Р450 3А4
Розувастатин	Водорастворимый	20	+	Цитохром Р450 2С9, Цитохром Р450 2С19

Примечание. T_{1/2} – период полувыведения.

Таблица 2. Сравнительная эффективность статинов в снижении уровня ХС ЛПНП [1]

Розувастатин, мг/день	Аторвастатин, мг/день	Симвастатин, мг/день	Ловастатин, мг/день	Правастатин, мг/день	Флувастатин, мг/день	Среднее снижение ХС ЛПНП, в % от исходного
–	–	10	20	20	40	-27
–	10	20	40	40	80	-34
5	20	40	80	–	–	-41
10	40	80	–	–	–	-48
20	80	–	–	–	–	-52
40	–	–	–	–	–	-55

Таблица 3. Снижение смертности в основных исследованиях статинов

Исследование	Статин	Общая смертность, %	Смертность от ИБС, %	Все случаи инсультов, %
4S	Симвастатин	-30	-42	-38
LIPID	Правастатин	-23	-24	-20
CARE	Правастатин	-9	-20	-31
HPS	Симвастатин	-12	-17	-27
GREACE	Аторвастатин	-43	-47	-47

нию концентрации статинов в плазме крови и, соответственно, к увеличению их потенциальных побочных эффектов.

Период полувыведения для большинства статинов составляет 2–3 часа, аторвастатин и розувастатин отличаются более длительным периодом полувыведения (более 12 часов), что несомненно отражается и на их более выраженной способности снижать уровень атерогенных фракций ХС (табл. 2).

В рандомизированных исследованиях убедительно доказана не только высокая гиполипидемическая активность статинов, но и эффективное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике ИБС (табл. 3). По результатам мета-анализа 14 рандомизированных исследований статинов [2] с включением данных о 90 056 пациентах, снижение ОХС и ХС ЛПНП до целевых уровней сопровождается достоверным уменьшением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В российских рекомендациях определены целевые уровни ХС ЛПНП, равные 100 мг/дл (2,5 ммоль/л) для всех больных ИБС и 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) – для больных высокого риска [3]. Разделение пациентов по категориям риска необходимо для определения тактики липид-корректирующей терапии и целевых значений липидов и липопротеидов. Уровни ХС ЛПНП,

при которых нужно начинать медикаментозную терапию, и целевые уровни ХС ЛПНП, которые рекомендуется достичь при лечении, представлены в табл. 4.

Исследования последних лет, посвященные применению статинов

В исследованиях последних лет с использованием аторвастатина и розувастатина (REVERSAL – Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering, ASTEROID – A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound – Derived Coronary Atheroma Burden, ESTABLISH – Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome) продемонстрирована возможность не только стабилизации, но и обратного развития атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Современные исследования статинов доказали их эффективность и безопасность у больных артериальной гипертензией (ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), сахарным диабетом типа 2 (CARDS – Collaborative Atorvastatin

Diabetes Study), острым коронарным синдромом (MIRACLE – Myocardial Ischemia Reduction with Cholesterol Lowering, PROVE IT – Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy).

Исследования PROVE IT, TNT (Treating to New Targets), IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering) показали преимущества агрессивной липидснижающей терапии по сравнению со стандартной как у пациентов с обострениями ИБС, так и у больных стабильной ИБС. Это явилось основанием для достижения более низких целевых уровней ХС ЛПНП среди пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Различия в уровнях ХС ЛПНП – 77 мг/дл (2,0 ммоль/л) и 101 мг/дл (2,6 ммоль/л) – между двумя группами больных в исследовании TNT обеспечивалось использованием двух доз аторвастатина – 80 и 10 мг/сут, что отразилось в абсолютном снижении частоты основных сердечно-сосудистых событий на 2,2 % и относительном уменьшении риска на

Таблица 4. Показания к началу лекарственной терапии и целевые уровни ХС ЛПНП

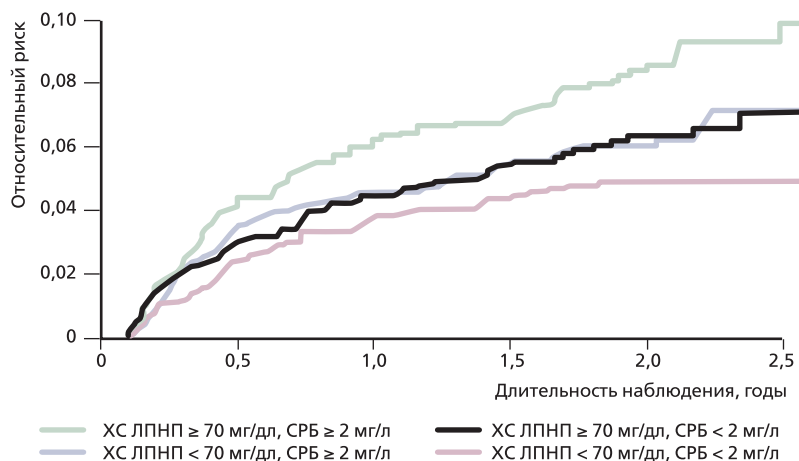
Уровни риска	Применение лекарств	Целевой ХС ЛПНП
Низкий	> 4,0 (155)	≤ 3,0 (115)
Умеренный	> 3,5 (135)	≤ 3,0 (115)
Высокий	> 3,0 (115)	< 2,5 (100) *
Очень высокий	< 2,5 (100)	< 2,0 (80) **

Примечание. Данные представлены в ммоль/л (мг/дл).

* Возможно ≤ 1,8 (70 мг/дл).

** Оптимально 1,8 ммоль/л (70 мг/дл).

Рис. 1. Кумулятивный риск смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и нефатальных инфарктов миокарда в зависимости от достигнутых уровней ХС ЛПНП и СРБ (данные исследования PROVE IT)



Ridker P.M., et al. NEJM 2005;352:20–28.

22,0 % (относительный риск — 0,78 при 95 % доверительном интервале — 0,69–0,89; $p < 0,001$).

В исследовании IDEAL у больных, перенесших инфаркт миокарда, интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут по сравнению с терапией симвастатином в дозе 20 мг/сут не привело к достоверному уменьшению частоты первичных исходов, к которым относили основные коронарные события, но уменьшило риск других составляющих вторичных конечных точек и случаев повторного нефатального инфаркта миокарда.

В реализации протективных свойств статинов чрезвычайно важны их плеiotропные эффекты, в частности противовоспалительное действие, способность снижать содержание С-реактивного белка (СРБ) в крови. По результатам дополнительного анализа исследований REVERSAL и PROVE IT у больных ИБС уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и снижение скорости прогрессирования атеросклероза были достоверно связаны с более выраженным снижением уровней как атерогенных липидов, так и СРБ. При этом, как видно из данных, представленных на рис. 1, кумулятивный риск смертей вследствие сердечно-сосудистых причин и нефатальных случаев инфаркта миокарда был сопоставимым среди больных, достигших

в процессе наблюдения оптимального уровня ХС ЛПНП, но не достигших уменьшения уровня СРБ ниже 2 мг/л, по отношению к больным, имевшим противоположные результаты (т. е. достигшим оптимального снижения СРБ, но имевшим ХС ЛПНП выше целевого уровня). Иными словами, у больных ИБС для улучшения прогноза, как представляется, важно достижение оптимального уровня как ХС ЛПНП, так и СРБ. Результаты недавно завершеного исследования JUPITER с розувастатином подтвердили данное положение.

В исследованиях последних лет с использованием аторвастатина и розувастатина была продемонстрирована возможность не только стабилизации, но и обратного развития атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) включали лиц без явных проявлений атеросклероза и без ИБС с ХС ЛПНП менее 130 мг/дл (медиана ХС ЛПНП составила 108 мг/дл), но имевших повышенный (2 мг/л и более) уровень СРБ в сыворотке крови [4]. Испытание, первоначально рассчитанное на 4 года, было прекращено досрочно; медиана длительности наблюдения составила 1,9 года. При

применении розувастатина в дозе 20 мг/сут к концу исследования уровень ХС ЛПНП снизился на 50, СРБ — на 37 % по отношению к исходным показателям. Указанная динамика СРБ и ХС ЛПНП ассоциировалась с достоверным снижением кумулятивного риска инфаркта миокарда, инсульта, случаев проведения реваскуляризации, госпитализации в связи с нестабильной стенокардией, смерти вследствие сердечно-сосудистых причин (первичная конечная точка в данном исследовании) на 44 % по сравнению с лицами, получавшими плацебо ($p < 0,00001$).

Эффективность и безопасность розувастатина у пациентов с сердечной недостаточностью изучали в исследованиях CORONA (Controlled ROSuvastatin MultiNAtional Study in Heart Failure), GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico-Heart Failure). В исследовании CORONA оценивали эффективность и безопасность применения розувастатина в дозе 10 мг/сут у больных ИБС с сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов по NYHA (New York Heart Association) и фракцией выброса не выше 40 %. При этом впервые в крупном рандомизированном испытании выраженное снижение уровней ХС ЛПНП (на 45 %) и СРБ (на 37 %), обусловленное статином, не

сопровождалось практически никаким существенным клиническим эффектом.

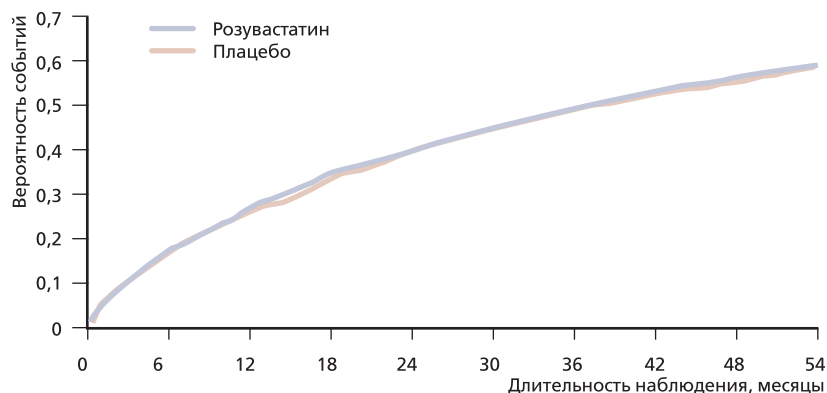
Недавно доложенные результаты исследования GISSI-HF подтвердили нецелесообразность назначения статинов больным сердечной недостаточностью. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с хронической сердечной недостаточностью любой этиологии розувастатин в дозе 10 мг/сут не влиял на клинические

исходы ИБС при длительности наблюдения около 4 лет. Как видно из данных, представленных на рис. 2, вероятность смертей вследствие любых причин, а также госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (один из первичных комбинированных критериев в исследовании GISSI-HF) среди больных сердечной недостаточностью, принимавших розувастатин, была практически идентичной таковой в группе больных, принимавших плацебо.

Побочные эффекты при использовании статинов

Необходимость достижения более низких целевых уровней ХС ЛПНП, более интенсивные режимы с повышением доз используемых статинов сопряжены с неизбежным увеличением числа побочных эффектов и диктуют необходимость учитывать безопасность проводимой терапии. По данным завершённых клинических исследований, повышение активности печеночных ферментов наблюдается у 1–5 % больных, получающих статины. Если уровень ферментов при двух последовательных измерениях в 3 раза превышает верхние границы нормальных значений, прием статинов следует прекратить. В случаях умеренного повышения уровня печеночных ферментов можно ограничиться снижением дозы препарата. Пациенты с неалкогольным стеатогепатитом, жировой инфильтрацией печени нуждаются в

Рис. 2. Вероятность смерти от любых причин или госпитализации вследствие сердечно-сосудистых причин среди больных сердечной недостаточностью при применении розувастатина (данные исследования GISSI-HF)



GISSI-HF Investigators, Lancet 2008;372:1231–1239.

более тщательном контроле активности печеночных ферментов.

В 0,1–3,0 % случаев при приеме статинов наблюдаются миалгии и миопатии. По результатам 21 рандомизированного клинического исследования статинов миопатия имела место у 5,0 а рабдомиолиз — у 1,6 пациента на 100 тыс. пациенто-лет [5]. Мета-анализ 13 клинических исследований показал, что гипохолестеринемическая терапия статинами способствует сохранению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению протеинурии у пациентов с почечной патологией, т. е. обладает ренопротективными свойствами [6]. У больных сахарным диабетом, находящихся на гемодиализе, также доказана безопасность применения статинов, при

этом частота развития миопатии и миалгии была сравнимой в группах аторвастатина и плацебо, случаев рабдомиолиза или развития поражения печени зарегистрировано не было [7, 8].

Заключение

Препараты класса ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы подтвердили эффективное влияние на снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений при хорошей переносимости и относительной безопасности этих средств. С современных позиций применение статинов является долгосрочной стратегией первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown AG, Smale TC, King R, et al. Crystal and molecular structure of compactin, a new antifungal metabolite from *Penicillium brevicompactum* J Chem Soc Perkin I 1976;1165–1170.
2. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267–78.
3. Национальные рекомендации "Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза". М., 2007. <http://www.cardiosite.ru/medical/recomlipid.asp>.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. NEJM 2008;359:2195–207.
5. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systemic review. Am J Cardiol 2006;97(Suppl.): 52–60.
6. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. Kidney Int 2001; 59:260–69.
7. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353:238–48.
8. Bays HE. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Lipids Online Commentaries on Research 2005. Available at: <http://www.lipidsonline.org>. Accessed February 6, 2006.