



Compendium

**РАЦИОНАЛЬНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Под общей редакцией
Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова**

2-е издание

Издано при поддержке
Российского кардиологического общества



Москва
Издательство «Литтерра»
2015

Глава 15

Гиполипидемические средства

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Указатель описаний ЛС

Аторвастатин
Ловастатин
Правастатин

Розувастатин
Симвастатин
Флувастатин

Статины — это основной класс ЛС, которые применяются для лечения пациентов с гиперлипидемиями и атеросклерозом. За последние 20 лет было показано достоверное влияние статинов на снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня ХС, на снижение количества фатальных и нефатальных инфарктов, инсультов (независимо от этиологии), на потребность в оперативной реваскуляризации сердца (аортокоронарном шунтировании и ангиопластики).

Классификация

В настоящее время в РФ зарегистрировано 6 препаратов из класса статинов: ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин.

Три из этих препаратов (ловастатин, симвастатин и правастатин) получены в результате ферментации грибов, оставшиеся (флувастатин, аторвастатин, розувастатин) — полностью синтетические препараты. Начальные и высшие суточные дозы статинов следующие: ловастатин — 20–80 мг/сут, правастатин — 20–40 мг/сут, симвастатин — 10–40 мг/сут, аторвастатин — 10–80 мг/сут, розувастатин — 10–40 мг/сут.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Статины обратимо ингибируют активность ГМГ-КоА-редуктазы — ключевого фермента биосинтеза холестерина у человека. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходят компенсаторное повышение активности рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП-рецепторов) и, соответственно, ускорение катаболизма холестерина (ХС) ЛНП. Следовательно, статины снижают ХС плазмы крови не столько за счет синтеза ХС, сколько за счет усиления катаболизма липопротеинов атерогенных классов через ЛНП-рецепторы. Статины обладают как липидными, так и нелипидными (плейотропными) эффектами. Плейотропные (нелипидные) эффекты реализуются через снижение уровня ХС ЛНП, они связаны с уменьшением окислительного стресса крови, повышением продукции оксида азота, уменьшением вязкости крови, снижением тромбообразования и агрегации тромбоцитов, нейропротекции, стабилизации атеросклеротических бляшек и т.д. (см. ниже).

Действие статинов на уровень ХС ЛНП является дозозависимым, но эта связь носит не линейный, а экспоненциальный характер. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 6% — так называемое «правило шести».

Для снижения ХС ЛНП 10 мг розувастатина эквивалентны 20 мг аторвастатина, 40 мг симвастатина и 80 мг правастатина. Вместе с тем необходимо учитывать, что у каждого пациента ответ на терапию статинами может быть индивидуальным.

Влияние статинов на уровни **триглицеридов (ТГ)** и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) зависит от исходных значений этих липидов и, по видимому, не носит дозозависимый характер. Наряду со снижением уровня ХС ЛНП статины увеличивают

катаболизм липопротеинов очень низкой и промежуточной плотности (ЛОНП и ЛПП), в составе которых есть ТГ. У пациентов с исходно повышенным уровнем ТГ высокие дозы статинов могут снизить этот показатель на 40% и больше. Вместе с тем, при повышении ТГ более 5,6 ммоль/л показана комбинированная терапия статинов с фибратами или никотиновой кислотой.

Влияние статинов на **уровень ХС ЛВП** еще не до конца изучено. В сравнительных исследованиях было показано, что розува-, симва- и флувастатин в большей степени повышают уровень ХС ЛВП, чем другие статины. Аторвастатин в дозе 80 мг/сут даже может снижать уровень ХС ЛВП; механизм этого эффекта не ясен. Таким образом, при использовании статина в начальных и средних дозах возможно повышение уровня ХС ЛВП на 6–10%. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы практически не влияют на уровень фибриногена и липопротеида (а) (Лп (а)), которые считаются дополнительными факторами риска атеросклероза.

Плейотропные эффекты статинов

Помимо гиполипидемического эффекта статины обладают другими положительными плейотропными (нелипидными) эффектами, среди них можно отметить:

- антиоксидантные свойства (снижение способности к окислению фосфолипидов и ЛНП);
- улучшение функции эндотелия (увеличение эндотелийзависимой вазодилатации и синтеза NO);
- иммуномодулирующие свойства (увеличение количества Т-лимфоцитов);
- снижение активности медиаторов воспаления и проатерогенных медиаторов, снижение миграции и пролиферации гладких мышечных клеток;
- повышение минерализации костей;
- уменьшение литогенности желчи.

Фармакокинетика

Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, остальные статины — нет. В плазме крови почти все

ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы активно связываются с белками (>95%), исключение составляет лишь правастатин (50%). Основным местом фармакологического действия всех статинов является печень, где они подвергаются эффекту первого прохождения. Препараты в разной степени выводятся печенью и почками. Минимальной экскрецией через почки обладают аторвастатин и флувастатин. Чем больше величина печеночной экскреции, тем лучше для больных с хроническими болезнями почек. Гиполипидемический эффект более выражен у синтетических статинов розувастатина и аторвастатина, что связано с более продолжительным периодом полужизни в плазме крови ($T_{1/2}$) — 19 и 14 ч соответственно.

Место в терапии

Лечение дислипидемий и ишемической болезни сердца

Целевые уровни липидов, в соответствии с Российскими рекомендациями Национального общества атеросклероза 2012 г. «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (V пересмотр), следующие (**табл. 15.1, 15.2**).

При лечении статинами в новых Российских рекомендациях по дислипидемиям 2012 г. также указаны новые липидные цели (холестерин — «не ЛВП»). Этот показатель подсчитывается достаточно просто: общий ХС — уровень ХС ЛВП. Для лиц низкого риска рекомендовано достигать и поддерживать уровень «ХС не ЛВП» не более 4,3 ммоль/л, умеренного риска — не более 3,8 ммоль/л, высокого риска — не более 3,3 ммоль/л, очень высокого сердечно-сосудистого риска — не более 2,6 ммоль/л.

У больных с комбинированной дислипидемией статины назначаются вместе с фибратами или никотиновой кислотой, если уровень ТГ натоцпак превышает 5,6 ммоль/л. До или одновременно с назначением статинов пациенты должны начать соблюдение низкохолестериновой диеты, повысить уровень физической активности и нормали-

зовать вес. Статины обычно принимают на ночь, так как пик биосинтеза ХС человека приходится на ночное время. Синтетические статины с большим периодом полужизни в плазме крови (аторвастатин и розувастатин) можно принимать и в утренние часы. С учетом низкой абсорбции (30%) ловастатин должен назначаться с пищей, другие статины — независимо от приема пищи. Снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП может наблюдаться уже через 2 нед от начала лечения статинами, но так называемое «плато» липидснижающего эффекта от лечения статинами достигается примерно через 4 нед. Достижение целевых уровней липидов при монотерапии статинами может быть достигнуто в первые 6 нед, в этот же период можно оценить кратковременную безопасность и переносимость. В течение этих 6 нед рекомендуется провести титрование дозы для достижения целевых уровней липидов и перевести пациента с одного статина на другой в случае плохой переносимости и появления побочных эффектов.

Таблица 15.1. Оптимальные значения липидных параметров (в ммоль/л) в зависимости от категории риска (адаптировано по «Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», V пересмотр)

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	≤5,5	≤5,0	≤4,5	≤4,0
ХС ЛНП*	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ХС ЛВП**	Муж >1,0 Жен >1,2	Муж >1,0 Жен >1,2	Муж >1,0 Жен >1,2	Муж >1,0 Жен >1,2
ТГ	≤1,7	<1,7	<1,7	<1,7

* Уровень ХС ЛНП (в ммоль/л) рассчитывается по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}/2,2)$. Это основной показатель для определения целевого уровня терапии. Формулой Фридвальда можно пользоваться если уровень ТГ < 4,0 ммоль/л.

** Чем выше уровень ХС ЛВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза (отрицательный фактор риска — при значении 1,6 ммоль/л).