

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Реферат на тему: «Действие статинов на сердечную деятельность»

Выполнил ординатор 1 года
Кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО
Аникин Р.А.

2020 год

МЕСТО СТАТИНОВ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, раскрывающих механизмы патогенеза и способствующих повышению эффективности лечения, ишемическая болезнь сердца остается основной причиной смерти и инвалидизации населения.

В последние годы, в свете новых данных об активном участии воспаления в атеросклеротическом процессе, стало возможным по-новому взглянуть на концепцию патогенеза атеросклероза. Получены доказательства активного участия в атерогенезе различных клеток, и в первую очередь иммунокомпетентных клеток крови.

К настоящему времени стало очевидно, что воспаление играет ведущую роль на всех этапах патологического процесса - инициирует начальные изменения, способствует прогрессированию заболевания и развитию осложнений.

Поиск и создание лекарственных препаратов, блокирующих эндогенный путь синтеза холестерина, осуществлялись в рамках прежней концепции атерогенеза. Статины - ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы - оказались самыми эффективными препаратами, стабильно снижающими уровень холестерина крови. В то же время получено много данных о том, что действие статинов представляет собой нечто большее, чем только снижение уровня липидов в крови. В эксперименте показано, что эти соединения оказывают прямое действие на основные звенья воспаления при атерогенезе: подавление образования молекул адгезии, торможение прилипания лейкоцитов к поверхности эндотелия, снижение секреторной активности и пролиферации макрофагов в атеросклеротической бляшке, блокирующее действие на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, и другие процессы. Однако до конца не ясно, насколько эффекты, обнаруженные в эксперименте, проявляются в клинических условиях.

Пока еще мало известно о клиническом значении нелипидных свойств статинов. И поэтому самый главный вопрос - о целесообразности назначения этих препаратов при низком уровне холестерина в крови, остается открытым.

Тем не менее уже сегодня можно констатировать, что так называемые нелипидные эффекты данной группы препаратов имеют большое значение. В стабилизации процессов, происходящих в легкоранимых атеросклеротических бляшках, они могут предотвратить развитие серьезных осложнений ишемической болезни сердца [1,2,3,4,6]. Общая характеристика статинов. Появление в клинической практике ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзимА-редуктазы (наиболее часто употребляемое название - статины) стало выдающимся событием в кардиологии конца XX столетия.

Первым препаратом из группы статинов, вошедшим в клиническую практику в 80-х годах, был ловастатин, но уже к концу 90-х годов в распоряжении клиницистов было шесть препаратов - ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, церивастатин. В 2001 году церивастатин был изъят из применения, производство его прекращено, поэтому в настоящее время в клинической практике используют 5 препаратов. Еще два лекарственных препарата - розувастатин и питевастатин - находятся на стадии клинических исследований.

Несмотря на различия в химическом строении и путях метаболизма все представители статинов оказывают сходный фармакологический эффект, проявляющийся в частичном обратимом ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к снижению скорости синтеза холестерина в клетках печени. Захват липопротеидов из плазмы крови увеличивается, это ведет к уменьшению содержания в крови липо-протеидов, содержащих апо-В и апо-Е белки (к ним относятся прежде всего липопротеиды очень низкой (ЛПОНП) и низкой (ЛПНП) плотности, а также триглицериды).

Более чем 20-летний опыт применения статинов показал, что преобладающим большинством пациентов эти препараты хорошо переносятся. Проведено большое количество многоцентровых клинических исследований, в которых участвовало в общей сложности более 100 000 пациентов, длительность наблюдения достигла 5 лет и более.

По результатам этих исследований, не было указаний на развитие тяжелых побочных эффектов, непосредственно связанных с приемом лекарственного средства. Также не подтвердились опасения о возможности влияния статинов на центральную нервную систему, сон, об отрицательном влиянии на умственную деятельность человека. Более того, результаты исследований последних лет показали, что статины при длительном приеме способствуют предотвращению развития деменции и синдрома Альцгеймера [40].

Абсолютным противопоказанием для назначения статинов остается беременность и кормление грудью, поскольку высока вероятность, что снижение синтеза холестерина и других биологически активных соединений - производных мевалоновой кислоты - могут принести вред плоду.

Назначение статинов противопоказано больным с любой формой паренхиматозного заболевания печени в активной фазе. Однако в литературе отсутствуют данные о наличии у них истинной гепатотоксичности и связи обострений или ухудшений течения хронических паренхиматозных заболеваний печени с приемом статинов [6].

ПЛЕОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

Статины имеют множество терапевтических свойств, не связанных с их гиполипидемическим действием. Речь идет о так называемых плеотропных, т.е. дополнительных эффектах препаратов, не зависящих от их основного механизма действия.

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА БАРЬЕРНУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ

Одним из важных свойств эндотелия является его барьерная функция, предупреждающая проникновение липидов, микробов в сосудистую стенку. Так, под влиянием симвастатина у животных с наследственной гиперхолестеринемией происходило достоверное снижение проникновения синей краски Эванса через эндотелий грудной и брюшной аорты, снижалась также возможность проникновения через эндотелий окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Уровень холестеринемии у кроликов под влиянием лечения снижался, но недостоверно; не наблюдалось также значительной регрессии атеросклеротических бляшек [29,38].

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ

Дисфункция эндотелия характеризуется дисбалансом между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами, действующими на сосудистую стенку, при этом, как правило, уменьшается количество вазодилататоров, к которым относится оксид азота (NO) и простациклин, и увеличивается количество вазоконстрикторов - эндотелина-1 и ангиотензина II.

Улучшение функции эндотелия на фоне приема статинов реализуется двояко: опосредованно через нормализацию липидного спектра крови и с помощью прямого воздействия на эндотелий, вследствие усиления сосудорасширяющих и снижения активности сосудосуживающих стимулов в стенке сосудов (вне зависимости от воздействия на липидный спектр крови) [9,15,27]. Доказано, что статины обладают способностью восстанавливать функцию эндотелия и тем самым способствовать нормальному вазомоторному ответу венечных и периферических артерий.

Следует подчеркнуть, что это свойство статинов проявляется уже при малых дозах и для этого не требуется продолжительных сроков лечения [28].

СОСУДОРАСШИРЯЮЩЕЕ И АНТИИШЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

Все статины обладают явным антиишемическим действием [27]. Этот эффект напрямую связан с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий. Выражается он в уменьшении приступов стенокардии и признаков ишемии миокарда

при физической нагрузке. У больных значительно снижается величина депрессии сегмента S-T, увеличивается время до наступления ишемии при нагрузочной пробе, выявляется значительное снижение периферического сопротивления [1,6]. Улучшение перфузии миокарда наблюдается при лечении статинами, не сопровождается качественными изменениями состояния венечных артерий. Это связано с тем, что в данном случае большее значение имеет функциональный, нежели морфологический компонент состояния венечного кровообращения. Флувастатин обладает антиишемическим действием на миокард, что напрямую связано с восстановлением эндотелиальной функции артерий. Eichstandt H. и соавт. (1995) описали увеличение перфузии ишемизированных зон миокарда через 12 нед лечения флувастатином по данным фотон-эмиссионной компьютерной томографии с Tl-201.

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА КОАГУЛЯЦИЮ ФИБРИНОЛИЗ

Тромбоциты у больных гиперлипидемией более чувствительны к веществам, вызывающим их агрегацию, чем тромбоциты у лиц с нормальным содержанием холестерина. Статины могут влиять на функции тромбоцитов, изменяя содержание холестерина в мембране, тем самым изменяя ее свойства. Оказывая влияние на продукцию эндотелием NO, статины могут ингибировать агрегацию тромбоцитов и косвенно увеличивать биодоступность NO, независимо от уровня холестерина [27].

Статины снижают содержание изопростаноидов, являющихся маркерами оксидативного стресса и сильными активаторами тромбоцитов [6,13,23,27,35]. Известно, что статины опосредованно влияют на систему свертывания крови. Так, симвастатин, флувастатин и церивастатин снижают экспрессию моноцитами человека тканевого фактора и суммы фрагментов тромбина [16]. Они могут смещать фибринолитический баланс внутри сосудистой стенки в сторону повышения фибринолитической активности. Недавно было показано, что симвастатин подавляет экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 на поверхности гладкомышечных клеток и усиливает экспрессию тканевого активатора плазминогена на поверхности эндотелиальных клеток, а ловастатин повышает активность тканевого активатора плазминогена и понижает активность ингибитора активатора плазминогена-1 в культивируемых эндотелиальных клетках, причем производимый эффект зависел от дозы препарата [14].

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА МИГРАЦИЮ, ПРОЛИФЕРАЦИЮ И СЕКРЕТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК

Пролиферация и миграция гладкомышечных клеток являются ключевыми процессами в атерогенезе, патогенезе рестеноза после ангиопластики коронарных артерий, окклюзии венозных шунтов после операции коронарного шунтирования и

васкулопатии трансплантата у больных после пересадки сердца [12]. Исследования *in vitro* показали, что большинство статинов уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию [11]. Наибольшую антипролиферативную активность обнаружили у церивастатина, в меньшей степени - у симвастатина, флувастатина, ловастатина и аторвастатина. Подобные результаты были получены и в отношении влияния статинов на апоптоз гладкомышечных клеток. Аторвастатин, симвастатин и ловастатин (но не правастатин, обладающий гидрофильными свойствами) могут вызывать апоптоз гладкомышечных клеток.

Это действие статинов обусловлено их ингибирующим влиянием на изопреновую модификацию белков. Результаты исследования *in vivo* показали, что ловастатин, симвастатин и флувастатин (но не правастатин) препятствуют гиперплазии интимы в экспериментальной модели пролиферации интимы у кроликов с нормальным содержанием холестерина в крови.

В настоящее время нет ответа на вопрос, почему различные представители статинов обладают разной антипролиферативной и проапоптотической активностью. Различия в действии могут быть обусловлены различной способностью препаратов проникать в клетки.

СТАТИНЫ И ВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ

Ангиогенез усиливается в условиях локальной гипоксии тканей, и, вероятно, этот процесс направлен на восстановление кровотока в условиях ишемии. Так, у больных ИБС приступы стенокардии стимулируют развитие коллатерального кровоснабжения. С другой стороны, ангиогенез наблюдается и в атеросклеротических бляшках, что оказывает отрицательное действие на течение заболевания. Повышение содержания эндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови отмечается у больных с повышенным содержанием холестерина в крови, независимо от наличия атеросклероза. Флувастатин приводит как к снижению уровня липидов, так и к уменьшению содержания эндотелиального фактора роста сосудов. Факт, что введение эндотелиального фактора роста сосудов животным приводит к ускоренному увеличению размеров атеросклеротических бляшек и увеличению содержания в них макрофагов и эндотелиальных клеток (Celletti F. L., Waugh J. M., 2001). В этом контексте большое значение имеет сообщение о том, что симвастатин подавляет экспрессию этого фактора в коронарных артериях и это действие не зависит от его липидснижающего эффекта. Другим фактором атерогенеза являются матриксные металлопротеиназы, отвечающие за внеклеточный протеолиз. Флувастатин, симвастатин и церивастатин ингибируют секрецию матриксных металлопротеиназ макрофагов. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирующее влияние статинов на отдельные компоненты процесса ангиогенеза могут проявляться в антиангиогенном действии [32].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СТАТИНОВ

В последнее время все больше подтверждений получает гипотеза о важной роли воспаления и иммунных реакций организма в генезе атеросклероза и, особенно, его осложнений и обострений [1,3,6]. С учетом этого особую ценность представляют исследования, посвященные влиянию статинов на воспаление. Установлено, что флувастатин уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию в ответ на воздействие провоспалительных медиаторов (фактор активации тромбоцитов, лейкотриен В₄), причем это действие не зависело от гиполипидемического эффекта препарата [24]. Weber C. и соавт. (1997) показали, что флувастатин ингибирует взаимодействие между моноцитами и эндотелиальными клетками за счет уменьшения экспрессии рецепторов LFA-1 на поверхности моноцитов. В ряде работ показано другое противовоспалительное действие флувастатина, заключающееся в его способности уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов (Ikeda U. и соавт., 1999). В исследованиях *in vitro* и в эксперименте было показано, что флувастатин, независимо от влияния на липиды, обладает свойствами сквенджера - "чистильщика" активных соединений кислорода и снижает образование супероксидного аниона [34].

Установлено, что чем выше уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови больного, тем выше частота осложнений атеросклероза и смертность от них. Статины, подавляя воспалительный процесс в сосудах, значительно и быстро улучшают течение атеросклеротической болезни сердца, головного мозга, периферических артерий.

Это особенно ярко видно на примере лечения больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ОИМ). В рандомизированных исследованиях у больных с указанными заболеваниями, получавших статины (симвастатин, правастатин, флувастатин и др.), смертность была ниже ($p < 0,001$ и $p = 0,002$), чем у больных, не получавших их.

Таким образом, имеются экспериментальные и клинические подтверждения того, что статины обладают ингибирующим действием на воспалительные процессы, и этот эффект обусловлен в значительной мере механизмами, не участвующими в гиполипидемическом действии этого класса препаратов [20,24,26,30,31].

ИММУНОСУПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

В связи с быстро возрастающим числом больных ИБС, которым производится операция на сосудах сердца, приобретает большую значимость свойство статинов предотвращать развитие атеросклероза в шунтированных сосудах, а также в артериях трансплантированного сердца.

Установлено необычайно быстрое прогрессирование атеросклероза венечных артерий после пересадки сердца реципиентам [1,6]. На сегодняшний день еще недостаточно данных об иммуносупрессивном действии статинов в клинической практике.

Неизвестно, связано ли лечение статинами с нежелательными эффектами в виде ослабления иммунного ответа на внешние патогенные воздействия; окажут ли статины положительный эффект у больных, у которых иммуносупрессия желательна, например, у больных с пересаженными органами?

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ГИПЕРТРОФИЮ МИОКАРДА

Известно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца ассоциируется с плохим прогнозом ИБС и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Достижение регресса ГЛЖ различными лекарственными средствами (β -адреноблокаторы, иАПФ, диуретики и др.) считается одним из важных достижений терапии. Нейрогормональная активация, сопровождающаяся повышением образования ангиотензина II, играет ключевую роль в развитии гипертрофии и фиброза миокарда.

Некоторые статины могут уменьшать развитие гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, вызванные ангиотензином II, а также блокировать различные клеточные сигнальные пути, участвующие в развитии гипертрофии миокарда [1,6,38].

СТАТИНЫ И ДЕМЕНЦИЯ

Деменция вследствие болезни Альцгеймера и церебро-сосудистых заболеваний у лиц старшего возраста представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Более 10% лиц старше 65 лет страдают этими заболеваниями. Известно, что в развитие деменции вовлечены сосудистые и липидные факторы. Эти и другие соображения явились основанием для изучения возможной протективной роли липидкорректирующих средств по отношению к деменции у пожилых людей.

Jick и соавт., 2000 из базы данных Великобритании выбрали 1136 чел в возрасте 50-85 лет для составления основной (лица с гиперлипидемией и деменцией) и контрольной (лица без деменции) групп. Определяли риск развития деменции у больных с гиперлипидемией, получавших статины, фибраты или никотиновую кислоту и у лиц с гиперлипидемией, никогда не применявших липидкорректирующей терапии. Были обнаружены впечатляющие различия по риску развития деменции в этих группах. У больных, получавших по поводу гиперлипидемии статины, риск развития деменции был самым низким (0,29) и достоверно ($p<0,05$; разница не достоверна). Аналогичные данные о роли статинов получены Wolozin B. и соавт., 2000 в отношении болезни Альцгеймера.

Поскольку больные с гиперлипидемией, леченные фибратами и никотиновой кислотой, имели риск развития деменции, равный риску у больных, не получавших статины, можно предположить, что феномен влияния статинов на деменцию обусловлен нелипидными факторами, т.е. речь идет о их плеотропном эффекте [40].

СТАТИНЫ И ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА ВЫСОКИХ ГРАДАЦИЙ

Выявлена удивительная способность длительной терапии статинами улучшать прогноз у больных с тяжелыми желудочковыми нарушениями ритма.

De Sutter и соавт., 2000, наблюдали в течение более 4 лет две одинаковые группы больных с имплантированным искусственным дефибриллятором по поводу частых желудочковых тахикардий и фибрилляции сердца с повторными эпизодами клинической смерти. Одна группа больных сразу после операции принимала статины или фибраты, другая - нет.

Через 4,1 года была выявлена существенная разница между группами в частоте показателя "летальные случаи и госпитализация" (15% в группе гиполипидемических средств и 45% - в контрольной группе), а также в частоте повторных фибрилляций желудочков и желудочковых тахикардий ($p < 0,01$).

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА НАСЫЩЕНИЕ ЖЕЛЧИ ХОЛЕСТЕРИНОМ

Симвастатин и ловастатин достоверно снижают насыщение желчи холестерином.

Считается, что это свойство может быть использовано для растворения холестериновых камней желчного пузыря при сочетанном применении симвастатина и урсодезоксихолевой кислоты. Описан положительный результат такой терапии.

При лечении в течение 6 месяцев симвастатином (20 мг/день) в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (750 мг/день) произошло растворение 20 камней желчного пузыря диаметром 2-3 мм [1].

СТАТИНЫ ПРЕДОТВРАЩАЮТ ПЕРЕЛОМ КОСТЕЙ

В последние годы было обнаружено, что у больных, длительно принимающих статины, реже случаются переломы костей таза и нижних конечностей, и таким образом они могут служить не только профилактике сердечно-сосудистых инцидентов, но и переломов костей у пожилых людей [1].

Проанализирован клинический материал врачей общей практики, включающий 6110 больных, оперированных по поводу перелома бедренной кости. Риск перелома бедренной кости у больных, лечившихся статинами, был на 71% меньше, чем у аналогичных больных, не получавших статины (Wong B. и соавт., 2000).

При исследовании плотности позвонков, костей таза и нижних конечностей у женщин в постменопаузе, принимавших статины и не принимавших их, установлено, что плотность костей у первых была выше, чем у женщин контрольной группы [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ПРОСПЕКТИВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Внедрение в клиническую практику и широкое применение статинов существенно повлияло на профилактику и лечение коронарного атеросклероза. Этому способствовали крупные клинические исследования, проводимые практически во всех странах мира, доказавшие безопасность применения и высокую эффективность этих препаратов. Количество пациентов, участвовавших в многоцентровых контролируемых исследованиях, в которых изучалось влияние статинов на прогноз, составило более 100 тысяч человек [6, 33, 36, 37]. Во всех исследованиях было продемонстрировано достоверное улучшение основных анализируемых клинических показателей: снижение риска "коронарной" смерти на 20-42%, частоты развития инфаркта миокарда - на 25-37%, частоты развития инсульта - на 28-31%. Исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) было первым крупным исследованием, показавшим, что статины в качестве средства вторичной профилактики позволяют улучшить прогноз и снизить смертность у больных ИБС. При лечении симвастатином содержание общего холестерина снизилось на 28%, ЛПНП - на 38%, ТГ - на 15%; содержание ЛПВП повысилось на 8%. В исследовании CARE (Cholesterol and Recurrent Events) было показано, что статины в качестве вторичной профилактики позволяют снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с нормальным содержанием липидов в крови. У лиц, получавших правастатин, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний снизился на 20%, вероятность развития острого инфаркта миокарда - на 25%, количество реваскуляризаций миокарда было меньше на 27%, вероятность развития инсульта - на 31%. Исследование FLARE (Fluvastatin Angiographic Restenosis) показало, что терапия флувастатином снижает риск смерти и вероятность развития острого инфаркта миокарда у больных после баллонной ангиопластики коронарных артерий ($p=0,025$). Результаты исследования LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) свидетельствуют о том, что прием статинов в качестве вторичной профилактики позволяет достоверно снизить как общую смертность (на 22%), так и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (на 24%).

В исследовании LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) было показано, что прием флувастатина, назначенного после процедуры чрескожной ангиопластики, приводит к уменьшению на 22% неблагоприятных событий (смертности, острых инфарктов миокарда, операций аорто-коронарного шунтирования или повторных процедур ангиопластики) по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. При этом у пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом отмечался больший эффект от лечения: у больных с поражением нескольких коронарных артерий риск неблагоприятного исхода снизился на 34%, а у больных с сопутствующим сахарным диабетом - на 47%. Шотландское исследование WOSCOPS (West of Scotland Coronary Primary Prevention Study) продемонстрировало эффективность первичной

профилактики статинами у лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. На фоне приема правастатина отмечалось существенное улучшение липидного профиля, а также снизились: общая смертность на 22%, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 33%, снизилась необходимость в проведении коронароангиографического исследования на 31%, а реваскуляризации миокарда - на 37%. Исследование AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) показало, что прием статинов в качестве первичной профилактики позволяет снизить вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и у лиц с низким риском.

На фоне приема ловастатина отмечалось достоверное снижение холестерина на 18%, ЛПНП - на 25%, ТГ - на 15%, содержание ЛПВП повысилось на 6%. В группе принимавших ловастатин достоверно снизилось количество процедур реваскуляризации (на 30%), вероятность нестабильной стенокардии (на 32%), фатального и нефатального острого инфаркта миокарда (на 40%) по сравнению с плацебо.

В исследованиях MAAS (симвастатин) и LCAS (флувастатин) было установлено, что длительное применение статинов может существенно замедлить прогрессирование и даже вызывать обратное развитие атеросклеротических изменений в коронарных артериях.

Результаты исследования HPS (Heart Protection Study) свидетельствуют о том, что снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий происходит без какой-либо связи со снижением уровня липидов.

Таким образом, плеотропные, независимые от гиполипидемического действия эффекты статинов, включающие противовоспалительный, антитромботический и нормализующий функцию эндотелия, дали основание для формирования принципиально новых стандартов ведения больных с острым коронарным синдромом.

Результаты анализа Шведского регистра (Register of information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions), LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) и результаты закончившегося рандомизированного клинического исследования MIRACLE (Myocardial Ischemia Reduction With Cholesterol Lowering) свидетельствуют о том, что назначение статинов в ранние сроки (в первые часы и дни) острого коронарного синдрома снижает прогрессирование стенокардии и частоту летальных исходов в течение одного года.

Ответы на такие ключевые вопросы, как оптимальный срок назначения, дозы, возраст пациентов, необходимость и характер сопутствующей терапии, влияние на прогноз при раннем применении статинов у больных с острым коронарным синдромом могут быть получены при завершении исследований Prove-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evolution and Infarction Therapy) и A to Z (Aggrestat to Zocor Study).

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО И НЕКОТОРЫХ ПЛЕОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ФЛУВАСТАТИНА (ЛЕСКОЛА)

Флувастатин (Лескол) представляет собой полностью синтетический, не относящийся к группе компактина, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Основным механизмом его гиполипидемического действия связан с подавлением образования эндогенного ХС и стимуляцией образования высокоаффинных рецепторов ЛПНП [5, 19]. Структурные особенности молекулы флувастатина определяют те отличительные свойства его фармакокинетики, которые обеспечивают незначительное системное воздействие препарата и низкую частоту побочных эффектов. Флувастатин назначается в активной форме, в отличие от ловастатина и симвастатина не образует активных метаболитов, не проникает через гематоэнцефалический барьер [18]. Препарат обладает гидрофильностью, высокоселективным действием на печень, коротким (от 0,5 до 1,2 часа) периодом полувыведения [17, 39]. Флувастатин назначают в вечернее время, причем его переносимость и эффективность не зависят от времени приема пищи [21]. Гиполипидемический эффект флувастатина развивается уже в течение первой недели, достигает максимума через 3-4 недели и сохраняется на этом уровне при продолжении лечения [7].

При лечении флувастатином больных с первичной гиперхолестеринемией в дозе 20-40 мг/сут наблюдается значительное, стабильное снижение общего ХС (на 22-25%) и ХС ЛПНП (на 24-31%) [7]. Гиполипидемический эффект зависит от дозы препарата, однако увеличение суточной дозы флувастатина до 80 мг дает лишь небольшое дополнительное снижение ХС ЛПНП (до 35%). Отмечается значительное (8-16%) снижение уровня триглицеридов и повышение липопротеидов высокой плотности [5,25]. Однако уровень ХС ЛПВП не зависит от дозы препарата и довольно вариабелен [7]. Суммарным показателем липидных эффектов флувастатина является снижение индекса атерогенности на 24-28% (табл.3).

Во всех работах отмечается хорошая переносимость флувастатина: наиболее частым побочным действием было появление болей в животе (3,1%), тошноты (1,8%), мышечных болей (2,9%), головных болей или бессоницы (2,1%), однако суммарная частота этих реакций статистически не отличается от таковой на фоне применения плацебо [7, 22].

Возможно также повышение уровня печеночных ферментов и креатининфосфокиназы, но реже, чем при применении других статинов. Не было сообщений о рабдомиолизе при длительном применении флувастатина. Joscubaitis L., анализируя опыт лечения флувастатином в Северной Америке у более 1800 больных на протяжении 61 нед, упоминает лишь об одном случае миопатии, развившейся на фоне тяжелой физической нагрузки. Частота стойкого повышения аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (более чем в 3 раза выше нормальных значений) не превышает 1%. В исследовании Zavoral J. и соавт. флувастатин назначали в суточной дозе до 80 мг в течение года, при этом только 6 (1,7%) из 343 больных прекратили лечение из-за повышения трансаминаз. Частота побочных реакций,

требующих прекращения лечения флувастатином, составляет 0,5%. Хорошую переносимость и безопасность лечения флувастатином связывают с его уникальными биофармацевтическими свойствами [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) - статинов, совершило переворот в лечении гиперлипидемий. Статины стали препаратами, наиболее часто назначаемыми для лечения этого состояния, что обусловлено их эффективностью в снижении ЛПНП, а также безопасностью применения. Как видно из приведенного обзора, статины ни в коем случае нельзя рассматривать только как гиполипидемическое средство. Механизмы, не зависящие от снижения ЛПНП, могут играть важную роль в достижении положительного клинического эффекта при их использовании, поэтому необходимо рассматривать статины не только как лекарственные средства, предназначенные для уменьшения уровня липидов, но и как средства, необходимые для улучшения прогноза и течения ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.



Руководитель ординатуры _____ (ФИО)