**Атеросклероз** — многоэтапный процесс поражения интимы артерий крупного и среднего калибра, в основе которого лежит гиперлипопротеидемия (ГЛП) и дислипопротеидемия (ДТП).

**Липиды в крови** человека представлены триглицеридами (ТГ), фосфолипидами, холестерином (ХС) и находятся в связанной с белками форме — в составе липопротеидов (ЛП). Также существуют не связанные с белками жирные кислоты.

**Классы ЛП**: хиломикроны, ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП низкой плотности (ЛПНП), ЛП высокой плотности (ЛПВП). Атерогенность свойственна ЛПОНП и ЛПНП. антиатерогенность — ЛПВП.

Концентрация общего ХС прямо связана с обшей и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин и женщин моложе 50 лет, что подтверждено крупными эпидемиологическими исследованиями. Курение, АГ и гиперхолестеринемия составляют 50% риска ИБС.

**Липидный профиль** — набор специфических анализов крови, позволяющий определить отклонения в жировом обмене организма, что имеет большое значение для диагностики атеросклероза.

**Что обозначают показатели липидного профиля?**

1) Холестерин (холестерол общий) (ХС) — основной липид крови, который поступает в организм с пищей, а также синтезируется клетками печени. Количество общего холестерина является одним из самых важных показателей липидного (жирового) обмена и косвенно отражает риск развития атеросклероза.

Нормальные показатели холестерина: 3,2—5,6 ммоль/л.

2) Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — одна из самых атерогенных, «вредных» фракций липидов. ЛПНП очень богаты холестерином и, транспортируя его к клеткам сосудов, задерживаются в них, образуя атеросклеротические бляшки.

Нормальные показатели ЛПНП: 1,71—3,5 ммоль/л.

3) Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — единственная фракция липидов, препятствующая образованию атеросклеротических бляшек в сосудах (поэтому липопротеиды высокой плотности также называют «хорошим» холестерином). Антиатерогенное действие ЛПВП обусловлено их способностью транспортировать холестерин в печень, где он утилизируется и выводится из организма.

Нормальные показатели ЛПВП: > 0,9 ммоль/л.

4) Триглицериды представляют собой нейтральные жиры, находящиеся в плазме крови.

Нормальные показатели триглицеридов: 0,41—1,8 ммоль/л.

5) Коэффициент атерогенности (индекс атерогенности) — показатель, характеризующий соотношение атерогенных («вредных», оседающих в стенках сосудов) и антиатерогенных фракций липидов.

Нормальные значения коэффициента атерогенности: < 3,5.

**Клинико - фармакологические подходы к лечению гиперлипопротеидемий (ГЛП).**

На первых этапах лечения атерогенных ГЛП наибольшее внимание необходимо уделить **правильному питанию**, но его положительный эффект возможен не ранее чем через 2—3 мес.

При неэффективности такого метода к лечению добавляют гиполипидемичсские препараты.

**Классификация гиполипидемических препаратов**

• Статины (ингибиторы синтеза ХС).

• Фибраты.

• Никотиновая кислота.

• Ингибиторы абсорбции ХС.

• Препараты, способствующие экскреции и катаболизму ХС.

**Статины – наиболее часто назначаемые гиполипидемические препараты**

Лечение статинами должно быть многолетним, практически пожизненным, так как при их отмене клинический эффект быстро исчезает. Препараты безопасны, в том числе в отношении канцерогенности.

Назначение статинов в течение 5 лет и более ведет к снижению частоты осложнении ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний на 25—40%. Максимальный гиполипидемичсскии эффект при назначении статинов проявляется через 2-3 нед после начала приема.

**Фармакодинамика**

Механизм действия статинов хорошо изучен. Статины тормозят активность фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), который превращает ацетил коэнзим А в мевалонат, то есть прерывают первое звено в цепочке синтеза холестерина:

Ацетил коэнзим А → мевалонат → 5 пирофосфомевалонат → изопектилпирофосфат → 3,3 диметилпирофосфат → геранилпирофосфат → фарнезилпирофосфат → сквален → ланостерол → холестерин

**Классификация статинов.** Общепринятой классификации статинов нет, обычно статины указывают в хронологическом порядке, согласно их появлению. Можно классифицировать статины по гидрофильности, по их метаболизму системой цитохрома Р450, по силе гиполипидемического действия.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Производитель оригинального препарата | Суточная доза (мг) | Натуральный или синтетический | Гидрофильность |
| Ловастатин | Мерк Шарп и Доум | 10-80 | Натуральный – из грибка Aspergillus terreus | Нет |
| Симвастатин | Мерк Шарп и Доум | 5-80 | Полусинтетический | Нет |
| Флувастатин | Новартис | 20-80 | Синтетический | Нет |
| Правастатин | Бристол-Майерс Сквибб | 10-40 | Полусинтетический | Да |
| Аторвастатин | Пфайзер | 10-80 | Синтетический | Нет |
| Розувастатин | АстраЗенека | 5-40 | Синтетический | Да |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Статин | Метаболизм системой Р450 | Активные метаболиты | Связь с белком (%) | Путь выведения | Биодоступность (%) | Период полувыведения (ч) |
| Ловастатин | Да | Да | 95 | Почки/печень | 5 | 3 |
| Симвастатин | Да | Да | 95-98 | Почки/печень | 5 | 2 |
| Флувастатин | Нет | Нет | 98 | Больше печень | 24 | 2,3 (капсулы), 7 (таблетки ретард) |
| Правастатин | Нет | Нет | 50 | Почки/печень | 17 | 1,3-2,7 |
| Аторвастатин | Да | Да | 98 | Больше печень | 14 | 14 |
| Розувастатин | Нет | Нет | 90 | Почки/печень | 20 | 19 |

По выраженности гиполипидемического эффекта статины можно расположить в порядке ослабления действия: розувастатин (самый сильный) – аторвастатин – симвастатин – правастатин. Сравнительный анализ показал, что розувастатин в дозе 10-40 мг/сут. позволил достичь целевого уровня липидов в 82-89% случаев, в то время как аторвастатин в дозе 10-80 мг/сут – в 69-85% случаев.

**Другие возможные эффекты статинов**

Кроме указанных выше, обсуждаются и другие эффекты статинов, однако следует отметить, что эти эффекты не были доказаны в крупных исследованиях, поэтому окончательное суждение о них можно будет сделать позднее.

* Дилатация коронарных артерий.
* Предотвращение спазма коронарных артерий.
* Стимуляция коронарного ангиогенеза.
* Ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток сосудов.
* Торможение агрегации тромбоцитов, снижение количества тромбоцитов и эритроцитов, за счёт чего уменьшается вязкость крови.
* Снижение уровня тромбина и стимуляция фибринолиза, уменьшение уровня ингибитора активатора плазминогена.
* Увеличение синтеза NO эндотелием.
* Торможение миграции макрофагов в сосудистую стенку.
* Антиоксидантное действие.
* Иммуносупрессивное действие.
* Уменьшение альбуминурии при сахарном диабете.
* Уменьшение гипертрофии левого желудочка.
* Антиаритмическое действие.
* Замедление прогрессирования болезни Альцгеймера и деменции.

**Нежелательные побочные реакции (НПР) статинов.**

 Обычно пациенты хорошо переносят прием статинов. У 1—2% больных увеличивается активность печеночных трапсаминаз без нарушения функции печени; у 10-11% — мышечной креатинкиназы (не более чем в 3—5 раз), что может сопровождаться миалгией, редко — миопатией (у 0,1-0,2% больных) и повреждением мышечной ткани (рабдомиолиз).

**Рабдомиолиз** (распад поперечно-полосатой мышечной ткани) проявляется, если не удалось вовремя диагностировать миопатию и лечение статном, вызвавшим миопатию, продолжалось. Рабдомиолиз — тяжелое, жизнеугрожающее осложнение приема статинов, проявляющееся миалгией, миопатией. мышечной слабостью. Оно сопровождается повышением активности КФК более 10 000 ЕД и увеличением концентрации креатинина. Пациентам с рабдомиолизом необходима срочная госпитализация. Для лечения рабдомиолиза применяют экстракорпоральные методы очистки крови — пдазмаферез и гемодиализ. Рабдомиолиз чаше наблюдается при одновременном назначении статинов с фибратами, цитостатиками, макролидами. Причина более частого возникновения осложнении при таком сочетании обусловлена тем, что метаболизм ловастатина, симвастатипа, аторвастатина происходит через изоформы ЗА4 цитохрома Р-450. Конкурентное связывание фермента приводит к увеличению концентрации статинов в плазме крови и к проявлению их миотоксических свойств.

**Кроме того,** возможны диспепсические расстройства (запор, бопи в животе, тошнота), головная боль, кожная сыпь

**Повышение активности АЛТ и ACT** в сыворотке крови наблюдается у 1—5% больных. Если активность хотя бы одного из этих ферментов превышает **в 3 раза** верхние пределы лабораторной нормы, прием статна нужно прекратить. При меньшем повышении достаточно ограничиться снижением дозы препарата и, если активность ферментов не возвращается к норме, переходят на лечение другим статином.

**Статины противопоказаны** при активном гепатите и циррозе печени. увеличении активности трансаминаз. беременности и кормлении грудью, индивидуальной непереносимости

**Взаимодействие с другими ЛС**. Один из путей печеночной биотрансформации большинства статинов осуществляется с помощью микросомального изофермента Р-450 CYP3A4. 50-80% флувастатина подвергается биогрансформации с помощью изофермепта CYP2D1. Конкуренция с другими ЛС на уровне ферментативных реакции может привести к увеличению концентрации статинов в крови и усилению побочных реакций.

**Лекарственные взаимодействия**: симвастатин, аторвастатин. ловаcтатин, флувастатин в сочетании с фибратами, а также циклоспорином, эритромицином, иммунодепрессантами, никотиновой кислотой могут вызывать острый некроз скелетных мышц и острую почечную недостаточность (ОПН). Статины усиливают эффекты варфарина и дигоксина. что обусловливает необходимость более строгого контроля назначения этих препаратов, для розувастатина характерно отсутствие клинически значимых взаимодействий с фенофибратом, препаратами, подвергающимися биотрансформации с помощью системы цитохрома P-450 (ЗА4), такими, как флуконазол и кетоконазол. Ранитидин и омепразол могут повысить биодоступность статинов. Умеренно значимые взаимодействия отмечаются с антацидами (уменьшение действия розувастатина на 50%), эритромицин незначительно уменьшает концентрацию розувастатина и плазме. Циклоспорин в 7 раз увеличивает концентрацию розувастатина в плазме, а при сочетании с варфарином выявлено увеличение международного нормализованного отношения (МНО).