

# Статины

**С**интез статинов и последующее их внедрение в широкую врачебную практику по праву считается одним из наиболее весомых достижений современной медицины. В развитых странах статины с успехом назначают не только кардиологи, но и врачи общей практики, нефрологи, эндокринологи и неврологи. В то же время в Украине статины используются недопустимо редко. Очевидно, сознание рядового врача причисляет их не к инструменту повседневной деятельности, а к раздражающей роскоши, которая свидетельствует не столько о квалификации, сколько о претенциозности кардиолога. Такое отношение к средствам, способным сохранить тысячи жизней наших пациентов, недопустимо. Чтобы переломить сложившийся стереотип, нужно помочь отечественным врачам четко представлять место этих препаратов в терапии наиболее распространенных заболеваний внутренних органов.

## Каковы основные механизмы атерогенеза?

Нарушения липидного обмена (дислипидемии) и повреждение сосудистой стенки. Дислипидемия может включать повышение холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение триглицеридов (ТГ) в крови. Атерогенезу способствуют эндотелиальная дисфункция и локальное воспаление в сосудистой стенке; эти процессы не только приводят к образованию фиброатеромы, но и вызывают ее нестабильность.

## Какие статины используют в клинической практике?

Ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин, питавастатин (последний в Украине не зарегистрирован).

## Каков механизм липидных эффектов статинов?

Статины конкурентно ингибируют ключевой фермент синтеза ХС – 3-гидрокси-глутарил-коэнзим А-редуктазу. Это приводит к уменьшению продукции мевалоновой кислоты, являющейся предшественницей ХС. В результате внутриклеточное содержание ХС (особенно в гепатоцитах) падает. Чтобы восстановить нарушенный баланс, на клеточных мембранах повышается количество рецепторов ЛПНП. Вследствие интенсивного поглощения и деградации ЛПНП плазменная концентрация ХС ЛПНП снижается в среднем на 40-60%, а уровень общего ХС падает примерно на 30-40%. Клиническая значимость данного эффекта статинов объясняется тем, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л уменьшает сердечно-сосудистый риск в 2 раза. Статины влияют и на другие проявления дислипидемии, хотя и не столь отчетливо. В частности, под влиянием статинов в крови повышается концентрация ХС ЛПВП (на 5-10%) и снижается уровень ТГ (на 8-15%).

## В чем состоят плейотропные эффекты статинов?

К плейотропным (от греч. pleion – «еще больше» и trepein – «превращать»), или нелипидным, эффектам статинов относят их положительное действие, не связанное с влиянием на синтез ХС. К наиболее важным плейотропным эффектам статинов относят коррекцию эндотелиальной дисфункции, уменьшение воспаления в зоне фиброатеромы, антиагрегантное действие, угнетение модификации ЛПНП.

## Каковы основные показания для назначения статинов?

Статины улучшают прогноз у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском ( $\geq 5\%$  по шкале SCORE). Таким образом, данные препараты следует назначать при: 1) острых и хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС); 2) артериальной гипертензии – АГ (если имеются дополнительные факторы риска); 3) атеросклеротическом поражении периферических артерий; 4) цереброваскулярной патологии атеросклеротического генеза; 5) различных формах семейных дислипидемий; 6) сахарном диабете (СД); 7) хронической болезни почек – ХБП (J.D. Hosenpud, B.N. Greenberg, 2007; J.K. Liao, 2004; J. Davignon, 2004). У этих больных длительный (не менее 5 лет) прием статинов снижает как сердечно-сосудистую, так и общую смертность (в среднем на 28 и 22% соответственно).

## Каким категориям больных хронической ИБС показан прием статинов?

Статины показаны тем больным хронической ИБС, у которых немедикаментозное лечение дислипидемии (борьба с факторами риска – изменение образа жизни) не позволило в течение 1,5-2 мес достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП. Обычно статины назначают пациентам с концентрацией ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л.

## Как статины влияют на проходимость коронарных артерий у больных хронической ИБС?

Большинство статинов замедляет темпы атеросклеротического стеноза коронарных артерий. В то же время аторвастатин и розувастатин способствуют обратному развитию фиброатеромы. Так, по данным интракоронарного ультразвукового исследования, объем атеросклеротической бляшки за 1,5-2 года приема данных препаратов уменьшается почти на 1%. При этом в участках наиболее выраженного поражения рестеноз достигает 4-5% (исследования REVERSAL и ASTEROID).

## В каких дозах нужно назначать статины больным хронической ИБС?

Стартовые дозы статинов следует подбирать с учетом рекомендаций компании-производителя. Далее дозу титруют с интервалом в 1 мес (этот период необходим для достижения максимального эффекта препарата) для достижения целевой концентрации ХС ЛПНП  $< 2,5$  ммоль/л. В большинстве случаев средними терапевтическими дозами, позволяющими достигнуть целевой концентрации ХС ЛПНП на фоне приема статинов, являются 20-40 мг/сут. В последнее время намечается тенденция к назначению больным хронической ИБС более высоких доз статинов ( $\geq 40$  мг/сут). Это связано с данными одного из последних метаанализов, который показал, что более высокие дозы статинов дополнительно снижают (на 16%) риск сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (J.C. La Rosa et al., 2007).

## Каковы рекомендации по назначению статинов при остром коронарном синдроме (ОКС)?

Таким пациентам желательно назначать высокие дозы статинов (например, 80 мг/сут аторвастатина). Во многих клинических испытаниях, обосновавших необходимость приема этими пациентами статинов, данные препараты назначали на 5-7-е сутки от момента развития ОКС. В то же время, если больному не выполняют первичной коронарной ангиопластики, статины можно назначать уже с первых 24 ч ОКС. Об этом свидетельствуют результаты ретроспективного анализа, охватившего более 10 тыс случаев острого ИМ с подъемом сегмента ST (M. Lenderink et al., 2006). Ранее применение статинов у данной категории пациентов сопровождалось снижением на 66% сердечно-сосудистой смертности в первые 7 сут ОКС (M. Lenderink et al., 2006).

## Каким больным, страдающим АГ, показано назначение статинов и в каких дозах?

Исследование ASCOT-LLA показало, что статины улучшают прогноз у тех лиц с АГ, которые относятся к группам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обычно у этих больных имеется по меньшей мере 3 фактора сердечно-сосудистого риска, причем выраженная гиперхолестеринемия может отсутствовать. Если данные пациенты получают адекватную антигипертензивную терапию, то назначение статинов снизит у них риск ОИМ и мозгового инсульта на 36 и 27% соответственно. Если у пациентов нет сопутствующей ИБС, то статины можно назначать в небольших дозах (например, 20 мг/сут симвастатина, 10 мг/сут аторвастатина).

## Снижают ли статины риск мозгового инсульта?

Практически все статины эффективны для первичной профилактики мозгового инсульта и транзиторной ишемической атаки. В то же время способность снижать цереброваскулярный риск (на 16%) пока продемонстрирована только для аторвастатина. При этом следует подчеркнуть, что этот эффект статинов реализуется за счет уменьшения риска ишемического инсульта. Риск геморрагического инсульта статины не снижают, а, по некоторым данным, даже увеличивают (аторвастатин в исследовании SPARCL).

## Какой категории пациентов, страдающих цереброваскулярной патологией, показано назначение статинов и в каких дозах?

Статины (аторвастатин) показаны больным ишемическим мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой по выходе из острой фазы, как правило, незадолго до выписки из стационара. Лицам, перенесшим геморрагический мозговой инсульт, назначать статины (с целью церебропротекции) не нужно. Применяются высокие дозы – не менее 40 мг/сут (оптимально 80 мг/сут). При этом также следует стремиться к достижению целевого уровня ХС ЛПНП –  $< 2,5$  ммоль/л (в случаях сопутствующих ИБС и СД –  $< 1,8$  ммоль/л).

## Каким категориям больных СД нужно принимать статины и в каких дозах?

Согласно данным исследования CARDS, статины улучшают прогноз при СД 2 типа даже в случае отсутствия макроангиопатий и гиперхолестеринемии. Соответственно при СД 2 типа статины признаны препаратами первого ряда и должны назначаться всем пациентам. Больным СД 1 типа статины показаны в возрасте  $\geq 40$  лет. Более молодым лицам их следует назначать при диабетической нефропатии либо ретинопатии, АГ, метаболическом синдроме, неадекватном контроле гликемии, раннем развитии сосудистых поражений у ближайших родственников. Доза статинов при СД определяется целевым уровнем ХС ЛПНП, который должен быть  $< 2,5$  ммоль/л. Если пациент страдает сопутствующей ИБС, целевой концентрацией ХС ЛПНП считают  $< 1,8-2,0$  ммоль/л.

## Почему пациентам с ХБП показан прием статинов?

Это связано с тем, что благоприятное действие статинов на сердечно-сосудистый риск у больных ХБП выражено в такой же мере, как и у других категорий пациентов. Кроме того, по данным исследований GREACE и TNT, статины (аторвастатин) у больных ХБП 1-4 стадий обладают нефропротекторными свойствами. У пациентов с ХБП 5 стадии (терминальная хроническая почечная недостаточность), особенно находящихся на программном гемодиализе, статины, вероятно, выживаемости не улучшают (исследование 4D). Доза статинов при ХБП определяется целевым уровнем ХС ЛПНП ( $< 2,5$  ммоль/л).

## Нужно ли назначать статины больным хронической сердечной недостаточностью (ХСН)?

До недавнего времени этот вопрос был предметом оживленных дискуссий. Приводились аргументы в пользу как положительного, так и отрицательного ответа. На сегодняшний день установлено, что статины уменьшают прогрессирование ХСН II-III ФК с сохраненной систолической функцией левого желудочка у больных ИБС, особенно при наличии у них АГ и/или СД (исследования TNT и CORONA). Во всех остальных случаях решение о целесообразности назначения статинов при ХСН нужно принимать, основываясь на индивидуальных особенностях пациента.

## Как долго следует принимать статины?

Пожизненно (либо до развития побочных эффектов, требующих отмены препарата). Важно подчеркнуть, что уровень ХС ЛПНП возвращается к исходному уже через 1 мес после отмены статина.

## Каковы наиболее опасные побочные эффекты статинов?

Миотоксичность и гепатотоксичность. Миотоксичность проявляется миалгиями и/или мышечной слабостью с повышением в крови уровня креатинфосфокиназы (КФК). Исключительно редко развивается рабдомиолиз, приводящий к острой почечной недостаточности. Гепатотоксичность манифестирует возрастанием плазменной концентрации трансаминаз. Однако эти побочные эффекты достаточно редки. Например, на фоне приема 80 мг/сут аторвастатина частота миалгий не превышает 3%, а повышение трансаминаз встречается менее чем у 1% больных. При этом случаи острой печеночной недостаточности в клинических исследованиях не регистрируются вообще (исследования CARE, LIPID, ASCOT, ASTEROID).

## Как уменьшить риск побочных эффектов при приеме статинов?

Во-первых, их не следует назначать пациентам с противопоказаниями (поражение печени с цитолитическим синдромом или нарушением функции органа; миопатия либо рабдомиолиз, обусловленные статинами, в анамнезе). Во-вторых, нужно нацелить пациентов на самоконтроль болевых ощущений в мышцах и потемнения цвета мочи (вследствие миоглобинурии). В-третьих, желательно не назначать комбинированной терапии статинами, с одной стороны, и фибратами, цитостатиками или макролидами – с другой. Если же такой комбинации избежать нельзя, определение в крови КФК и трансаминаз проводят не реже 1 раза в месяц.

## Что делать, если прием статинов привел к развитию побочных эффектов?

При бессимптомном повышении КФК менее чем в 5 раз от верхней границы нормы дозу препарата следует уменьшить. Статины полностью отменяют, если КФК возрастает в 5 раз и более и/или возникают симптомы миопатии либо рабдомиолиза. Увеличение концентрации трансаминаз менее чем в 3 раза от верхней границы нормы также служит показанием к снижению дозы статинов. Более выраженное повышение трансаминаз требует отмены препарата. После нормализации уровня этих ферментов статины можно назначить вновь, но в меньшей дозе.

## Нужно ли комбинировать статины с другими антиатеросклеротическими препаратами?

Такая необходимость может возникнуть у лиц со значительным повышением уровня ТГ и/или снижением концентрации ХС ЛПВП в крови (например, на фоне метаболического синдрома). Другой целью комбинированной терапии является потенцирование гиполипидемического эффекта статинов (сердечно-сосудистые события возникают у 60-65% больных, принимающих статины). Для реализации первой цели статины сочетают с гемфибрилолом (следует, однако, помнить об опасности развития побочных эффектов, при такой комбинации) или никотиновой кислотой. Вторая цель достигается совместным приемом статинов и никотиновой кислоты, эзетимиба (ингибитор абсорбции ХС из кишечника) либо секвестрантов желчных кислот.

Подготовил Глеб Данин