

**ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА:
ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ****СООБЩЕНИЕ 2. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ**

**Багрий А. Э., Дядык А. И., Хоменко М. В.,
Цыба И. Н., Ефременко В. А., Щукина Е. В., Приколота О. А.**

*Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра терапии
факультета интернатуры и последипломного образования (зав. — проф. А. И. Дядык)*

*Адрес: Украина, Донецк, 83003, пр. Ильича, 16. ДонНМУ им. М. Горького
Кафедра терапии факультета интернатуры и последипломного образования
Тел. +38 (0622) 57-40-74, факс +38 (0622) 58-84-90;*

В Сообщении 2 представлены общие вопросы, касающиеся применения наиболее широко употребляемых в клинической практике гиполипидемических средств — ингибиторов фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил Коэнзим А (HMGCoA) редуктазы (статинов), включая основные эффекты препаратов различных поколений на показатели липидного профиля, результаты рандомизированных контролируемых исследований, характеристику побочных эффектов статинов, а также подходы, обеспечивающие безопасность их применения.

Ключевые слова: статины, механизм действия, влияние на липидный профиль, дозовые режимы, побочные эффекты, обеспечение безопасности.

1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАТИНОВ

Статины являются основой современной гиполипидемической терапии [1-4]. Они бесспорно лидируют среди гиполипидемических средств (ГЛС) ввиду значимых благоприятных эффектов на липидный профиль, хорошей переносимости и наличия доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, полученных в многочисленных очень крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (таблицы 1 и 2) [5-8].

Все статины уменьшают синтез холестерина (ХС) в печени путем ингибирования фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил Коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы [1, 6, 9]. Вследствие этого они эффективно снижают уровни в крови общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ),

умеренно повышают ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); все это способствует замедлению прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 10, 11]. Считают, что наряду с перечисленными липидными эффектами статины обладают также комплексом позитивных нелипидных действий (обозначаемых как плейотропные), включая локальное противовоспалительное, возможно — анти-тромботическое и некоторые другие [6, 8, 12, 13].

Применение статинов не должно быть единственным компонентом профилактических мероприятий у лиц с высоким риском развития кардиоваскулярных заболеваний [14, 15]. Эти препараты рекомендуется использовать в качестве дополнения к диете, в кото-

Багрий Андрей Эдуардович, профессор кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования (ФИПО), профессор, д. мед. н. Адрес для переписки: ул. Университетская, 100-а, кв. 41, Донецк, 83114, Украина. Моб. +38 (066) 605-38-73

Дядык Александр Иванович, зав. кафедрой терапии ФИПО, профессор, д. мед. н. Моб. +38 (066) 580-43-93

Хоменко Марина Владимировна, доцент кафедры терапии ФИПО, доцент, к. мед. н. Моб. +38 (050) 202-86-84

Цыба Ирина Николаевна, доцент кафедры терапии ФИПО, доцент, к. мед. н.,

Ефременко Валентина Анатольевна, доцент кафедры терапии ФИПО, доцент, к. мед. н.,

Щукина Елена Викторовна, доцент кафедры терапии ФИПО, доцент, к. мед. н.,

Приколота Ольга Александровна, ассистент кафедры терапии ФИПО, к. мед. н.

Таблица 1.

Высокие, умеренные и низкие дозы статинов (использовавшиеся в РКИ, которые анализировались экспертами American College of Cardiology / American Heart Association – АСС/АНА*) [16]

Высокие дозы (их использование приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на $\geq 50\%$)	Умеренные дозы (их использование приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на 30-50%)	Низкие дозы (их использование приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на $< 30\%$)
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20 (40) мг	Аторвастатин 10 (20) мг Розувастатин (5)10 мг Симвастатин 20-40 мг Ловастатин 40 мг <i>Флувастатин XL 80 мг</i> <i>Флувастатин по 40 мг 2 р/д</i> <i>Питавастатин 2-4 мг</i>	<i>Симвастатин 10 мг</i> Ловастатин 20 мг <i>Флувастатин</i> 20-40 мг Питавастатин 1 мг

Примечание: * – авторами [16] были отобраны для анализа самые авторитетные РКИ. Статины и их дозы, указанные жирным шрифтом, изучались именно в этих РКИ. Те препараты и дозы, которые в таблице приведены курсивом, в таких РКИ не изучались, однако они разрешены к использованию Food and Drug Administration США.

Таблица 2.

Некоторые особенности часто используемых статинов [официальные инструкции к препаратам,16]

Характеристика	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин	Питавастатин	Флувастатин
Максимальная доза, мг/сут	40	80	40	4	80
↓ общего ХС для этой дозы, %	25-34%	44-58%	40-46%	31%	26-30
↓ ХС ЛПНП для этой дозы, %	36-44%	40-60%	50-63%	43%	36-38
↓ ТГ для этой дозы	16%	37-51%	28%	18%	10-20
↑ ХС ЛПВП для этой дозы, %	7%	5%	10-17%	5%	4-6
Путь выведения	Печень, желчь	Печень, желчь	Печень, желчь	Печень, желчь	Печень, желчь
Период полувыведения, часы	12	14 (активные метаболиты – 20-30)	19	12	9
% экскреции почками	13	< 2	28	15	5
Мега-РКИ с оценкой эффекта на сердечно-сосудистый прогноз	4S (4.444) HPS (20.536) IMPROVE-IT (18.144) **	PROVE-IT (4.162) TNT (10.001) IDEAL (8.888) SPARCL (4.731) ASCOT (10.305) CARDS (2.838)	JUPITER (17.802) CORONA (5.011) GISSI-HF (4.574)	Данных РКИ о влиянии на сердечно-сосудистый прогноз нет	Данных РКИ о влиянии на сердечно-сосудистый прогноз нет
Взаимодействия* (+:)	эритромицин, кларитромицин, варфарин (↑МНО), дигоксин, рифампицин; если + верапамил, дилтиазем – доза симвастатина ≤ 10 мг/сут; если + амиодарон, амлодипин – доза симвастатина ≤ 20 мг/сут	эритромицин, кларитромицин, дигоксин, рифампицин	варфарин (↑ МНО)	эритромицин, рифампицин	фенитоин, диклофенак, глибенкламид, ранитидин, омега-3, рифампицин, холестирамин
Влияние расы	Нет	Нет	У азиатов начальная доза 5 мг/сут	Нет	Нет
Изученность у детей (возраст, дозы)	10-17 лет, 10-40 мг/сут	10-17 лет, 10-20 мг/сут	10-17 лет, 5-20 мг/сут	Не изучен	10-17 лет, 20 мг/сут

Примечания: ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение; * – для всех статинов имеются предупреждения о взаимодействиях с циклоспорином, итраконазолом, ингибиторами протеаз (используемыми для лечения ВИЧ / СПИД) – ритонавиром и др., а также с грейпфрутовым соком. Также имеются указания соблюдать осторожность при комбинациях с фибратами и колхицином; ** – РКИ IMPROVE-IT проводилось с комбинацией симвастатина с эзетимибом

рой ограничены насыщенные жиры и холестерин, а также к другим нефармакологическим подходам [3, 7, 16-19].

**ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ
АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ**

Коррекция повышенных уровней атерогенных липопротеинов (ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП) рассматривается как один из главнейших компонентов современной вазо- и кардиопротекторной терапии (Табл.3) [2, 8, 9, 20].

В многочисленных крупнейших РКИ достижение желательных (целевых) уровней этих параметров было тесно ассоциировано с улучшением сердечно-сосудистого прогноза [4, 21]. В отечественной клинической практике получили широкое распространение *три категории хорошо запоминаемых целевых уровней ХС ЛПНП* [2, 7, 10]: (1) для лиц с *низким или умеренным* уровнем сердечно-сосудистого риска

– < 3,0 ммоль/л; (2) для пациентов с *высоким* уровнем сердечно-сосудистого риска – < 2,5 ммоль/л; (3) для лиц с *очень высоким* уровнем сердечно-сосудистого риска – < 1,8 ммоль/л, а если этой цели не удается достичь, то рекомендуется снижение ХС ЛПНП *не менее чем на 30-50%* от исходного уровня.

Необходимость жесткого следования стратегии достижения целевых уровней липидов крови (в первую очередь, ХС ЛПВП) в течение последних нескольких лет активно дискутируется в западных странах [8, 13]. В качестве альтернативы предлагаются, например, варианты стратегии по типу «fire and forget», т.е «выстрели и забудь» (иными словами – «выбери адекватную дозу, назначь, а далее не контролируй») [8, 16]. Однако, значительная часть экспертов продолжает высказываться *в пользу* сохранения *принципа целевых уровней атерогенных липопротеинов* (представлены ниже в таблицах 4 и 5) [5, 9, 15, 16, 21].

Таблица 3.

Коррекция повышенных уровней атерогенных липопротеинов (адаптировано из рекомендаций National Lipid Association – NLA, США, 2015) [22, 23]

- Повышенные уровни атерогенных липопротеинов (ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП) являются важнейшей причиной атеросклеротических поражений, лежащих в основе большинства осложнений, связанных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АСССЗ) *
- Коррекция повышенных уровней атерогенных липопротеинов (с использованием как изменений образа жизни, так и медикаментозной терапии) позволяет уменьшить риск, связанный с АСССЗ, причем уменьшение этого риска пропорционально степени снижения атерогенных липопротеинов
- Степень интенсивности лечения, направленного на уменьшение риска, обычно должна соответствовать степени исходного риска АСССЗ
- Лицам, которым показано назначение ГЛС, в качестве ведущей группы этих препаратов, позволяющих снизить риск АСССЗ, следует выбирать статины
- Обязателен также адекватный контроль не-липидных факторов риска АСССЗ, особенно артериальной гипертензии, курения, сахарного диабета
- Важным элементом современной стратегии профилактики АСССЗ является регулярная оценка уровней атерогенных липопротеинов

Примечание: * – термин «атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания» (АСССЗ) объединяет лиц, имеющих / имевших: (1) инфаркт миокарда/острый коронарный синдром; (2) перенесенные процедуры коронарной или иной реваскуляризации; (3) транзиторную ишемическую атаку; (4) ишемический инсульт; (5) атеросклеротическое поражение периферических артерий; (6) документированные атеросклеротические поражения коронарных и почечных артерий, аневризмы аорты, бляшки в сонных артериях, создающие стенозирование ≥ 50%)

Таблица 4.

Классификация уровней атерогенных липидов (адаптировано из рекомендаций NLA США, 2015) [22]

ХС не-ЛПВП, ммоль/л		ХС ЛПНП, ммоль/л	
< 3,4	Желаемый	< 2,6	Желаемый
3,4 – 4,1	Выше желаемого	2,6 – 3,4	Выше желаемого
4,2 – 4,9	Погранично высокий	3,4 – 4,1	Погранично высокий
5,0 – 5,7	Высокий	4,2 – 4,9	Высокий
≥ 5,8	Очень высокий	≥ 5,0	Очень высокий
Триглицериды (ТГ), ммоль/л		ХС ЛПВП, ммоль/л	
< 3,9	Нормальный	< 1,0 (мужчины)	Низкий
3,9 – 5,2	Погранично высокий	< 1,3 (женщины)	Низкий
5,3 – 12,9	Высокий		
≥ 13,0	Очень высокий		

Примечания: ХС не-ЛПВП = общий ХС – ХС ЛПВП; ХС ЛПНП = общий ХС – (ХС ЛПВП+ТГ/2,2); если уровни ТГ >4,5 ммоль/л, то ХС ЛПНП = общий ХС – ХС ЛПВП – 0,45 x ТГ; для пересчета уровней липидов с мг/дл в ммоль/л: ХС или ТГ (ммоль/л) = ХС или ТГ (мг/дл) x 0,0259; при оценке уровня риска у конкретного пациента обязательно необходимо оценивать и не-липидные факторы риска АСССЗ (курение, сахарный диабет и др.)

Таблица 5.

Критерии оценки риска АСССЗ, целевые уровни атерогенных липопротеинов и их уровни, являющиеся показаниями для начала терапии ГЛС (ммоль/л, адаптировано из NLA, США, 2015) [22, 23]

Категория риска АСССЗ	Критерии	Целевые уровни: ХС не-ЛПВП / ХС ЛПНП	Начать терапию ГЛС: ХС не-ЛПВП / ХС ЛПНП
Низкий	Есть 0-1 ФР АСССЗ Есть иные индикаторы риска	< 3,4 / < 2,6	≥ 4,9 / ≥ 4,2
Умеренный	Есть 2 ФР АСССЗ Есть иные индикаторы риска	< 3,4 / < 2,6	≥ 4,2 / ≥ 3,4
Высокий	Есть ≥ 3 ФР АСССЗ Сахарный диабет 1 или 2 типов с ≤1 ФР АСССЗ без ПОМ ХБП 3-4 стадий* ХС ЛПНП ≥ 5,0 ммоль/л**	< 3,4 / < 2,6	≥ 3,4 / ≥ 2,6
Очень высокий	Наличие АСССЗ Сахарный диабет 1 или 2 типов с ≥2 ФР АСССЗ и наличием ПОМ #	< 2,6 / < 1,8	≥ 2,6 / ≥ 1,8

Краткое изложение Рекомендаций NLA, США (2015) по целевым уровням липидов:

- Основными целями при лечении ГЛС должны быть ХС не-ЛПВП и ХС ЛПНП <3,4 и <2,6 ммоль/л соответственно (для больных очень высокого риска – <2,6 и <1,8 ммоль/л соответственно)
- Дополнительной целью может быть Аполипопротеин В (<90 мг/дл, а для больных очень высокого риска – < 80 мг/дл)
- Уровни ТГ обычно не рассматриваются как целевые при проведении лечения ГЛС, за исключением случаев, когда они очень высоки (≥ 13,0 ммоль/л). Если уровни ТГ находятся в пределах 5,2-12,9 ммоль/л, то основными целями терапии являются ХС не-ЛПВП и ХС ЛПНП; если же они ≥ 13,0 ммоль/л, а особенно ≥ 26,0 ммоль/л, то их снижение до уровня < 13,0 ммоль/л становится основной целью лечения – для профилактики панкреатита!
- Уровни ХС ЛПВП не рекомендуется использовать в качестве целевых; они обычно повышаются в ходе изменений образа жизни и применения ГЛС

Примечания: ФР – факторы риска; ХБП – хроническая болезнь почек; ПОМ – поражения органов-мишеней (сердце, мозг, сетчатка, почки);

* – при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 15-44 мл/мин/1,73м² (для лиц с ХБП 5 целевые уровни липидов не установлены);

** – вероятно наличие семейной гиперхолестеринемии (если невозможно достичь указанных в таблице целевых уровней липидов, то следует снизить их по крайней мере на 50% по сравнению с исходными значениями);

– ХБП, ретинопатия

Считаем необходимым обсудить вопрос, насколько безопасно достижение у больного величин атерогенных липопротеинов ниже значений, признанных целевыми. Применение мощных статинов в высоких дозах может обеспечивать достижение такого выраженного уменьшения концентрации атерогенных липопротеинов у значительной части пациентов; однако, по данным авторитетных РКИ, это не только не представляет опасности для больного, но, напротив, может быть даже ассоциировано с дополнительными благоприятными сердечно-сосудистыми эффектами [5, 13, 15, 17]. Так, в РКИ TNT у 11% пациентов на фоне применения аторвастатина отмечено снижение уровня ХС ЛПНП до величины ~ 1,1 ммоль/л (т.е. приблизительно на 40% ниже целевого) без развития каких-либо неблагоприятных последствий [4]. В РКИ IMPROVE-IT средние концентрации ХС ЛПНП в группе симвастатина / эзетимиба в процессе лечения на протяжении 1 года составляли около 1,2 ммоль/л, что сопровождалось улучшением сердечно-сосудистого прогноза в сравнении с группой, получавшей симвастатин без эзетимиба (средние уровни ХС ЛПНП 1,78 ммоль/л) [24].

Важным дополнительным аргументом для обоснования концепции «чем ниже – тем лучше» («lower is better») могут считаться и результаты недавних вполне обстоятельных РКИ с двумя препаратами, относящимися к новому классу ГЛС – ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кинин типа 9 (PCSK-9). В этих РКИ алирокумаб и эволокумаб обеспечивали снижение уровней ХС ЛПНП до значений, существенно ниже считающихся сейчас целевыми; это сопровождалось благоприятным влиянием препаратов на сердечно-сосудистый прогноз [5]. Рядом экспертов с учетом подобных данных даже обсуждается вопрос о возможной смене взгляда на уровни ХС ЛПНП, которые могут считаться патологическими (возможно даже 0,8-1,5 ммоль/л - ?) [25].

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ И ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АСССЗ

Экспертами АСС/АНА [16, 17] выделены следующие 4 группы лиц в **возрасте ≥21 года**, у которых **польза от применения статинов явно превосходит риск их побочных эффектов** (в первой из этих групп пред-

полагается вторичная профилактика, в остальных трех – первичная профилактика АСССЗ):

- лица с уже имеющимся клинически значимым АСССЗ;
- лица с уровнем ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 5,0$ ммоль/л);
- лица с сахарным диабетом (СД) без клинически значимого АСССЗ в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП в пределах 70-189 мг/дл (1,8-5,0 ммоль/л);
- лица без клинически значимого АСССЗ и без СД с уровнями ХС ЛПНП в пределах 70-189 мг/дл (1,8-5,0 ммоль/л) и ожидаемым 10-летним риском АСССЗ $\geq 7,5\%$ (подсчет этого индекса проводят по специальным уравнениям Pooled Cohort Equations, калькулятор доступен on-line: [http://](http://my.americanheart.org/cvriskcalculator)

my.americanheart.org/cvriskcalculator); у лиц, не имеющих клинически-значимого АСССЗ и СД при ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л и не получающих статины, этот показатель рекомендуется подсчитывать каждые 4-6 лет).

Основные подходы к выбору тактики применения статинов для профилактики АСССЗ, рекомендуемые экспертами АСС/ АНА [16, 17], схематично представлены на рис. 1. (адаптировано из Рекомендаций экспертов АСС/АНА, 2014):

1. ПО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АСССЗ:

- высокие дозы статинов должны быть начаты или продолжены в качестве терапии первой линии у лиц обоюбого пола в возрасте ≤ 75 лет при наличии у них клинически значимого АСССЗ, если



Рис.1. Схематическое представление основных подходов к выбору тактики применения статинов для профилактики АСССЗ [9, 16, 17].

Примечания (к рис. 1): высокие дозы статинов снижают ХС ЛПНП примерно на $\geq 50\%$; умеренные – примерно на 30-50% (см. табл.1).

* – первичное (не связанное с другими факторами) повышение уровней ХС ЛПНП до $\geq 4,2$ ммоль/л или другие свидетельства наличия семейных гиперлипидемий; данные семейного анамнеза о раннем начале АСССЗ – у мужчин в возрасте < 55 лет или у женщин в возрасте < 65 лет; уровни высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л; индекс накопления кальция в коронарных артериях ≥ 300 единиц Agatston; лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ и др.;

** – Подсчет по специальным уравнениям (Pooled Cohort Equations, калькулятор доступен online: <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>)

нет противопоказаний (см. ниже раздел «Безопасность статинов»). При наличии противопоказаний к применению высоких доз статинов, а также при наличии факторов, предрасполагающих к развитию побочных эффектов статинов, следует применять умеренные дозы статинов;

- у лиц с клинически значимым АСССЗ в возрасте > 75 лет для решения вопроса о выборе между высокими и умеренными дозами статинов следует дополнительно оценить потенциальную пользу от их применения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного. У тех лиц, которые хорошо переносят статины, желательно продолжение их применения.

II. ПО ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АСССЗ У ЛИЦ ≥21 ГОДА С ХС ЛПНП ≥ 5,0 ММОЛЬ/Л:

- лиц с ХС ЛПНП ≥ 5,0 ммоль/л или с триглицеридами ≥5,65 ммоль/л необходимо обследовать для исключения вторичных причин гиперлипидемии, представленных ниже в таблице 6.
- лицам в возрасте ≥21 года с первичным (не связанным с вышеприведенными причинами) повышением ХС ЛПНП ≥ 5,0 ммоль/л следует назначить статины (подсчет 10-летнего риска АСССЗ у них не требуется): при отсутствии противопоказаний – использовать высокие дозы статинов, при невозможности их применения – использовать максимально переносимую дозу статина.
- у лиц в возрасте ≥21 года с первичным (не связанным с вышеприведенными причинами) повышением ХС ЛПНП ≥ 5,0 ммоль/л желательно интенсифицировать терапию статинами до достижения снижения ХС ЛПНП не менее чем на 50%.
- у лиц в возрасте ≥21 года с первичным повышением ХС ЛПНП ≥ 5,0 ммоль/л, сохраняющимся после назначения максимально-интенсивной терапии статинами, возможно добавление к статину не-статиновых препаратов для дальнейшего снижения ХС ЛПНП. Следует принять во внима-

ние потенциальную пользу от лечения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного.

III. ПО ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АСССЗ У ЛИЦ С СД ПРИ ХС ЛПНП 1,8-5,0 ММОЛЬ/Л:

- у лиц с СД в возрасте 40-75 лет умеренные дозы статинов следует начать, а уже начатую статинотерапию – продолжать.
- у лиц с СД в возрасте 40-75 лет при уровне 10-летнего риска АСССЗ ≥7,5% желательно использовать высокие дозы статинов, если нет противопоказаний.
- у лиц с СД в возрасте <40 или >75 лет для решения вопросов о начале, продолжении или интенсификации терапии статинами следует дополнительно оценить потенциальную пользу от их применения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного.

VI. ПО ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АСССЗ У ЛИЦ БЕЗ СД ПРИ ХС ЛПНП 1,8-5,0 ММОЛЬ/Л:

- лица без СД и без клинически значимых АСССЗ в возрасте 40-75 лет с ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л при уровне 10-летнего риска АСССЗ ≥7,5% должны получать умеренные или высокие дозы статинов, при уровне риска АСССЗ в пределах 5-7,5% – возможно, умеренные их дозы.

БЕЗОПАСНОСТЬ СТАТИНОВ

Статины высоко безопасны: по данным масштабных РКИ, проведенных с участием многих десятков тысяч пациентов, *частота отмены статинов по причине развития побочных эффектов (ПЭ) близка к таковой у плацебо* [2, 7, 9, 13, 16, 17]. Как переносимость, так и благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз *у лиц пожилых возрастных групп* (имеются обстоятельные данные для пациентов в возрасте >65, >75 и >80 лет) аналогичны тем, что представлены для более молодых пациентов [4]. Статины (даже при снижении уровней ХС ЛПНП до ≈

Таблица 6.

Причины вторичных гиперлипидемий, наиболее часто встречающихся в клинической практике [22, 23]

Причины	Повышение уровней ХС ЛПНП	Повышение уровней триглицеридов
<i>Диетические</i>	Употребление насыщенных жиров, <i>trans</i> -жиров, повышение массы тела, анорексия	Повышение массы тела, диеты с низким содержанием жиров, высокоуглеводные диеты, избыточное употребление алкоголя
<i>Прием лекарственных препаратов</i>	Диуретики, циклоспорин, глюкокортикоиды, амиодарон	Пероральные эстрогены, глюкокортикоиды, ингибиторы протеаз, анаболические стероиды, β-адреноблокаторы (кроме карведилола), спиронолактон, тиазиды
<i>Патологические состояния</i>	Билиарная обструкция, нефротический синдром	Нефротический синдром, сниженная функция почек, липодистрофии различного генеза
<i>Состояния с измененным метаболизмом</i>	Гипотиреоз, ожирение, беременность *	СД (плохо контролируемый), гипотиреоз, ожирение, беременность *

Примечание: * – при беременности наблюдается постепенное повышение уровней ХС ЛПНП и триглицеридов

1,1 ммоль/л!) *не повышают риск онкологических заболеваний и не влияют на эректильную / репродуктивную функцию* [4, 6, 26], а также могут быть использованы у лиц с высоким или очень высоким уровнем сердечно-сосудистого риска, имеющих онкологические заболевания [16, 17]. При применении статинов не выявлено такого уровня ХС ЛПНП, ниже которого увеличивался бы риск каких-либо ПЭ (с углублением снижения ХС ЛПНП лишь увеличивается вазопротекция!) [24]. В этой связи, авторам очень импонирует образное выражение одного из крупнейших кардиологов мира Е.М. Antman: «*Статины экстремально безопасны. Наиболее частым побочным эффектом статинов является долголетие (longevity)*» [9].

В условиях как РКИ, так и обычной клинической практики подавляющее большинство больных хорошо переносит лечение статинами в течение длительного периода времени (многие годы; после завершения РКИ документированы сроки до 7-11 лет), в т.ч. при использовании в максимальных дозировках [2, 13]. Иллюстративным примером являются данные о переносимости *аторвастатина*, полученные при анализе целого ряда проводившихся с ним РКИ [27] (табл. 7).

Статины *не следует* использовать *при беременности и лактации* (если женщина планирует беременность, ей рекомендуют прекратить прием статина за 6 месяцев до предполагаемого зачатия) [13, 16].

Для лечения *детей с семейными гиперхолестеринемиями* разрешены аторвастатин, симвастатин и розувастатин [28].

Ключевые практические вопросы *безопасности статинов* подробно представлены в таблице 8 по Рекомендациям АСС/АНА, 2013 [18]. Комментируя эти таблицы, особо отметим: (1) выделение факторов, предрасполагающих к развитию побочных эффектов статинов; (2) регламентацию оценки креатинкиназы (рутинно не требуется!); (3) признание необходимости стандартной оценки уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) до начала терапии статинами; (4) *четкое указание на то, что достижение уровней ХС ЛПНП в пределах 1,8 ммоль/л – не есть*

показание к снижению дозы статина; (5) разъяснение того, что при развитии на фоне статинов СД – адекватную статинотерапию следует продолжать!!!; (6) алгоритм действий клинициста при возникновении на фоне статинов мышечных симптомов разной степени выраженности.

ПЕЧЕНОЧНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ СТАТИНОВ

Статины *противопоказаны при наличии активных поражений печени (с повышением уровней АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза выше верхней границы нормы – ВГН)* [29]. Перед началом приема статина рекомендуют оценку показателей функции печени, в последующем – контроль АЛТ/АСТ через 12 недель, а затем – каждые полгода; при их уровнях > 3 ВГН в 2 последовательных анализах статина следует отменить (или снизить дозу?).

За последние годы имевшаяся ранее осторожность практикующих врачей по поводу статинов и печени (в т.ч. гастроэнтерологов) существенно уменьшилась [13]. Для иллюстрации позволим себе привести высказывание известных гастроэнтерологов (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., 2012) [30]: «*Длительное время статины считались препаратами, для которых свойственна гепатотоксичность. В настоящее время эти опасения признаются беспочвенными большинством экспертов: повышение уровней АСТ и АЛТ имеет место менее чем в 2% случаев, оно преходящее, не сопровождается какой-либо клинической симптоматикой...*» Важно отметить, что до настоящего времени в мире не было отмечено ни одного случая документированной острой печеночной недостаточности или случая, когда требовалась бы трансплантация печени, которые были бы связаны с приемом статинов, что позволяет говорить о высокой их безопасности в этом отношении [13].

Мышечная безопасность статинов. Мышечные побочные эффекты (ПЭ) сейчас рассматриваются как основной фактор, ограничивающий применение статинов [6, 26] (см. ниже табл.8). Риск мышечных ПЭ может увеличиваться при сочетанном применении с макролидами, циклоспорином. Варианты

Таблица 7.

Переносимость аторвастатина в дозе 80 мг/сут [27]

Исследование	Длительность	Количество больных	Повышение АСТ/АЛТ >3 ВГН *	Повышение креатинкиназы >10 ВГН *
Newman E. et al. [27]	Варьирует	4.798	26 (0,6%)	2 (0,06%)
PROVE-IT	2 года	2.099	69 (3,3%)	0
TNT	4,9 лет	4.995	60 (1,2%)	0
IDEAL	4,8 лет	4.439	61 (1,38%)	0
SPARCL	4,9 лет	2.365	51 (2,2%)	2 (0,08%)
Всего	Варьирует	18.696	267 (1,43%) **	4 (0,024%) **

Примечания: АСТ/АЛТ – аспартат-/аланинаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы;

* – персистирующее в 2 последовательных исследованиях за 2-недельный период;

** для плацебо частота повышения АСТ/АЛТ > 3 ВГН – 0,17%, частота повышения креатинкиназы > 10 ВГН – 0%

Вопросы безопасности терапии статинами [16, 17]

<p>Умеренные дозы статинов должны использоваться у лиц, которым показана терапия высокими дозами статинов, но эти больные имеют особенности, предрасполагающие к развитию побочных эффектов статинов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • наличие множественных или серьезных сопутствующих заболеваний, включая нарушение функции почек или печени; • данные анамнеза о имевшихся ранее непереносимости статинов или заболеваниях мышц; • необъяснимое повышение уровней АЛТ >3 ВГН; • возраст >75 лет. <p>Дополнительные критерии, которые могут препятствовать применению высоких доз статинов, могут включать также:</p> <ul style="list-style-type: none"> • данные анамнеза о перенесенном геморрагическом инсульте; • азиатское происхождение.
<p>До начала лечения статинами рутинная оценка уровней креатинкиназы не рекомендуется, однако таковая может потребоваться у лиц, для которых с учетом данных личного или семейного анамнеза о непереносимости статинов или заболеваний мышц, клинических особенностей (прием макролидов, циклоспорина, алкоголизм) предполагается повышенный риск развития мышечных побочных эффектов.</p> <p>В ходе терапии статинами оценивать уровни креатинкиназы целесообразно у лиц с мышечными симптомами (боль, судороги, уплотнения, локальная или генерализованная мышечная слабость)</p>
<p>До начала терапии статинами рекомендуется рутинная оценка уровней АЛТ. В ходе терапии статинами оценивать функцию печени целесообразно в случаях появления симптомов, которые могут свидетельствовать о развитии гепатотоксичности (например, необычной общей слабости, потери аппетита, боли в животе, темного окрашивания мочи, пожелтения кожи или склер)</p>
<p>О снижении дозы статинов можно думать, если в 2 последовательных анализах уровни ХС ЛПНП составляют <40 мг/дл (< 1,0 ммоль/л).</p>
<p>Начинать применение симвастатина в дозе 80 мг/сут или увеличивать дозу симвастатина до 80 мг/сут может быть опасным.</p>
<p>Лиц, получающих терапию статинами, следует обследовать (в соответствии с имеющимися рекомендациями) для выявления возможного СД. Тем пациентам, у которых на фоне терапии статинами наблюдается развитие СД, следует советовать соблюдать здоровую диету, быть физически активными, стремиться поддерживать рекомендуемую массу тела, не использовать табачные продукты, а также продолжать применение статинов в необходимых дозах для снижения риска развития АСССЗ.</p>
<p>При использовании любой дозы статинов рекомендуется соблюдать особую осторожность у лиц в возрасте >75 лет; у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, влияющие на метаболизм статинов (см. выше табл. б); у перенесших трансплантацию органов; у получающих лечение по поводу ВИЧ-инфекции. До начала терапии статинами у таких больных следует дополнительно оценить информацию, имеющуюся в инструкциях к соответствующим препаратам</p>
<p>Рекомендуется следующий алгоритм тактики относительно мышечных симптомов (боль, судороги, уплотнения, локальная или генерализованная мышечная слабость):</p> <p>I. Чтобы избежать необоснованной отмены статинов, еще до их назначения следует уточнить у больного, имеются ли или имелись ли ранее какие-либо мышечные симптомы;</p> <p>II. Если в ходе лечения статинами развились необъяснимые тяжелые мышечные симптомы, следует полностью прервать терапию статином, оценить уровни креатинкиназы, креатинина, а также исключить миоглобинурию;</p> <p>III. При развитии на фоне лечения статинами небольших или умеренных мышечных симптомов нужно: 1) прервать прием статина до выяснения причины этих проявлений; 2) обследовать больного для выявления состояний, которые могут повышать риск развития мышечных симптомов (например, гипотиреоз, снижение функции почек и печени, ревматическая полимиалгия, стероидная миопатия, дефицит витамина D, а также первичные заболевания мышц); 3) при устранении мышечных симптомов и отсутствии противопоказаний возобновить тот же статин, что использовался ранее, в прежней или уменьшенной дозе (для установления причинной связи между приемом статина и мышечными симптомами!); если причинная связь такого рода установлена, этот статин следует отменить, а после устранения мышечных симптомов следует использовать низкую дозу другого статина, если больной может переносить низкую дозу этого статина — постепенно повышать ее при переносимости; 4) если спустя 2 месяца после отмены статина мышечные симптомы или повышенные уровни креатинкиназы персистируют, следует предпринять обследование для поиска других причин мышечных симптомов; 5) если установлено, что персистирующие мышечные симптомы не связаны с проведением терапии статином, следует возобновить статин в прежней дозе</p>
<p>При развитии на фоне терапии статином ухудшения памяти или состояния сознания следует обследовать больного в первую очередь в отношении не-статиновых причин этих проявлений (например, приема иных препаратов, системных или нейропсихических нарушений), принимая во внимание и возможность связи этих симптомов с применением статинов</p>

мышечных ПЭ [13]: (1) небольшие или умеренные симптомы — слабость мышц, миалгии, судороги (crampi), их частота может составлять 5-10% при использовании высоких доз статинов [26]; обычно они транзиторны и устраняются при отмене статина или снижении дозы (возможно применение очень низких доз — например, аторвастатина — по 10 мг 2-3 раза в неделю); (2) миозит (редко) — с выраженной болью и повышением креатинкиназы (>5-10 ВГН), после отмены статина симптоматика может персистировать; (3) рабдомиолиз (чрезвычайно редко — единичные случаи в мировой практике, у лиц с дополнительными факторами риска (алкоголизм) [13]. Важно, что почти в любом случае **благоприятный эффект статинов на прогноз перевешивает связанный с ними риск развития мышечных ПЭ** [16, 17, 26].

Гликемическая безопасность статинов. В течение последних 3-4 лет показано, что применение высоких доз статинов увеличивает риск развития СД de novo на 9-12%. Реальное повышение риска возникновения СД на фоне терапии статинами весьма незначительно: так, приводятся данные о том, что развитие 1 случая СД возможно при лечении статинами примерно 255 больных в течение 4 лет [29, 31]. Крупнейшие мировые эксперты постоянно подчеркивают, что позитивное влияние статинов на сердечно-сосудистый прогноз явно более весомо, чем потенциальная вероятность развития СД. Вследствие этого указывают, что опасения развития / усугубления СД (в т.ч. у лиц с факторами риска его возникновения, в т.ч. у родственников 1 степени родства, у имеющих нарушенную толерантность к глюкозе, а также у пациентов, уже имеющих СД) ни в коей мере не должны ослаблять нацеленности врача на назначение высоких доз статинов в ситуациях высокого /очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Суммируя информацию, представленную в настоящем Сообщении 2 о применении ГЛС, еще раз подчеркнем, что: (1) статины — ведущий компонент современной гипохлипидемической терапии, один из «краеугольных камней» полноценной вазо- и кардиопротекции; (2) применение статинов (при отсутствии противопоказаний) требуется во всех случаях наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, а также при ряде других ситуаций; (3) выбор дозы статина зависит от степени сердечно-сосудистого риска, возраста больных, состояния функции печени и почек, некоторых иных факторов; во многих случаях приоритетно использование высоких (а при невозможности — умеренных) доз статинов; (4) в ходе лечения статинами желательно достижение целевых уровней липидов; (5) использование статинов — обычно длительное (предпочтительно избегать так называемых «статиновых каникул»); (6) статины высоко безопасны, в т.ч. у лиц с нарушенной толерантностью глюкозы и с сахарным диабетом; основным фактором, ограничи-

вающим применение статинов, являются мышечные побочные эффекты, но современные подходы к отбору больных для лечения статинами и к проведению статинотерапии существенно снижают вероятность их развития и степень их выраженности [1, 16, 32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Сусеков А.В. Современные подходы в лечении дислипидемий: от научных дискуссий к конкретному больному // Медицинский Совет. 2015. № 12. С. 94–102.
2. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011 № 10 (Приложение 2). 64 с.
3. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). М., 2012. 50 с. [Электронный ресурс]: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf
4. Wright R. S., Murphy J. PROVE-IT to IMPROVE-IT Why LDL-C Goals Still Matter in Post-ACS Patients // J. Amer. Coll. Cardiol. 2016. Vol. 67, N 4. P.362–364.
5. Campos-Outcalt D. The new cardiovascular disease prevention guidelines: what you need to know // J. Fam. Pract. 2014. Vol. 63, N 2. P. 89–93.
6. Opie L.H., Gersh B.J. Drugs for the heart. — Philadelphia: Elsevier, 2013. — 592 p.
7. Кутищенко Н.П., Толпыгина С.Н., Лукина Ю.В. и др. Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Рационал. фармако-тер. кардиол. 2011. Т.7, № 3 (Приложение). 72 с.
8. Bittner V. Selecting Patients for Statin Therapy in Primary Prevention If We Could Only Predict the Future // J. Amer. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65, N 21. P. 2710–2712.
9. Antman E.M., Jessup M. Clinical practice guidelines for chronic cardiovascular disorders: a roadmap for the future // J. Amer. Med. Ass. 2014. Vol. 311, N 12. P. 1195–1196.
10. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации МЗ России. М. 2013. 69 с. Электронный ресурс: <http://medi.ru/doc/a030923.htm>
11. Drozda J. P., Ferguson T. B., Jneid Hani et al. 2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures. A Report of the ACC/AHA // J. Amer. Coll. Cardiol. 2016. Vol. 67, N 5. P. 558–587.
12. Silva V.S., Martin L.C., Franko L.C. et al. Pleiotropic effects of statins may improve outcomes in atherosclerotic renovascular disease // Amer. J. Hypertens. 2008. Vol. 21, N 10. P. 1163–1168.
13. Jukema J.W., Cannon C.P., de Craen A.J.M. et al. The controversies of statin therapy. Weighing the evidence // J. Amer. Coll. Cardiol. 2012. Vol.60. P. 875–881.
14. Ramos R., Garcia-Gil M., Comas-Cufi M. et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index // J. Amer. Coll. Cardiol. 2016. Vol.67. P. 630–640.
15. Reiner Z., Catapano A.L., De Baker G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.

- The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32. P. 1769–1818.
16. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. et al. ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2014. Vol.63, N 25. P. 2889–2934.
 17. Stone N.J., Lloyd-Jones D. M. Lowering LDL Cholesterol Is Good, but How and in Whom? // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol.372. P.1564–1565.
 18. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. et al. AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk // *Circulation.* 2013. [Электронный ресурс]: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437740.48606.d1.pdf>
 19. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M. et al. AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2014. Vol.63, N 25. P. 2995–3023.
 20. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension // *J. Clin. Hypertens.* 2013. Режим доступа к журн.: http://www.ash-us.org/documents/ASH_ISH-Guidelines_2013.pdf
 21. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. Guidelines on the management of stable coronary artery disease // *Eur. Heart J.* 2013. Режим доступа к журн.: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/2013_Stable_Coronary_Artery_Disease_web_addenda.pdf.
 22. Jacobson T.A., Ito M.K., Maki K.C. et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1 // *J. Clin. Lipidol.* 2014. Vol.8, N 6. P.554–561.
 23. Jacobson T.A., Maki K.C., Orringer C.E. et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2 // *J. Clin. Lipidol.* 2015. Vol. 9, N 6 (Suppl.). P. S1–S122.
 24. Murphy S. A., Cannon C. P., Giugliano R. et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome The IMPROVE-IT Trial // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67. P. 353–361.
 25. Giugliano R.P., Sabatine M.S. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 65, N 24. P. 2638–2651.
 26. Parker B.A., Capizzi J.A., Grimaldi A.S. et al. Effect of statins on skeletal muscle function // *Circulation.* 2013. Vol.127. P. 96–103
 27. Newman C., Tsai J., Szarek M. et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 complete trials in 14236 patients // *Amer. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97, N 1. P. 61–67.
 28. Nordestgaard B.G., Chapman M. J., Humphries S. E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society // *Eur. Heart J.* 2013. Vol.34. P. 3478–3490.
 29. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary A Report of the ACC / AHA Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2014. Vol.130. P. e431–e432.
 30. Ивашкин В. Т., Маевская М.В. Павлов Ч. С. и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Под ред. акад. В. Т. Ивашкина. М. 2012. 27 с. Электронный ресурс: <http://www.rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-NASH-2015-09-21.pdf>
 31. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes–2016 // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39 (Suppl 1). 112 p. Режим доступа к журн.: <http://healthmonix.com/ADAWebcastSOC2016/common/files/Clinical%20Diabetes%20abridged.pdf>
 32. Ruilope L. M. Long-term adherence to therapy: the clue to prevent hypertension consequences // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 2931–2932.

HYPOLIPIDEMIC MEDICATIONS: CURRENT USE AND FUTURE PERSPECTIVES. PART 2. A COMMON APPROACHES FOR STATIN'S USING

Bagriy A. E., Dyadyk A. I., Khomenko M. V., Tsiba I.N., Efremenko V. A., Schukina E. V., Prikolota O. A.

This article is devoted to discussion about main aspects of current use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors (statins) according last international guidelines. Statin's base effects on lipid profile, medication regimens, side effects and safety ensuring are represented.

Key words: statins, mechanism of action, effects on lipid profile, medication regimens, side effects, safety ensuring.

Статья поступила 24 марта 2016 г.
Принята в печать 24 апреля 2016 г.