

И.М. Белай, Я.Ю. Резник, Н.П. Красько

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАТИНОВ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: атеросклероз, статини, гіполілідемічна дія, плейотропні ефекти.

Ключевые слова: атеросклероз, статины, гиполипидемическое действие, плейотропные эффекты.

Key words: atherosclerosis, statins, hypolipidemic activity, pleiotropic effects.

В огляді літератури наведено основні клініко-фармакологічні особливості статинів. Описано механізми гіполілідемічної та плейотропних дій, підтвержені результатами багатоцентрових рандомізованих досліджень.

В обзоре литературы представлены основные клинико-фармакологические особенности статинов. Описаны механизмы гиполипидемического и плейотропных действий, подтвержденные результатами многоцентровых рандомизированных исследований.

This review presents the main clinico-pharmacological peculiarities of statins. The mechanisms of their hypolipidemic and pleiotropic effects have been described. These mechanisms were confirmed by the results of multicentre randomized studies.

По данным статистики, в Украине первое место в структуре общей смертности (60,5%) и второе в структуре общей заболеваемости населения (22,4%) занимают болезни системы кровообращения, среди которых лидируют заболевания, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов (гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) [21]. Ведущая роль в развитии атеросклероза принадлежит нарушениям липидного обмена [6].

Нормализация показателей липидного обмена является одним из приоритетных направлений в профилактике и лечении атеросклероза.

Наряду с немедикаментозными методами воздействия на липидный спектр крови используются липидснижающие препараты, среди которых наиболее эффективными являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

В 1976 г. был открыт новый класс антибиотиков – монокалины, которые специфически подавляют активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы, катализирующего раннюю реакцию биосинтеза холестерина. К препаратам этой груп-

пы относится ловастатин (мевакор), представляющий собой химическую модификацию продукта, образующегося в процессе ферментации грибового микроорганизма *Aspergillus terreus* [15]. В дальнейшем, при введении в структуру препарата дополнительных химических групп, были получены полусинтетические статины [13]. Так, в 1991 г. в практической медицине появились симвастатин и правастатин. Позже были получены полностью синтетические статины – флувастатин, аторвастатин.

Фармакокинетика

Существуют определенные фармакокинетические отличия в группе статинов [7]. Так ловастатин и симвастатин являются пролекарствами: в печени из них образуются соответствующие активные метаболиты, в то время как правастатин, флувастатин и аторвастатин дополнительной активации не требуют – они назначаются в активной гидроксикислотной форме [7,20,16]. Правастатин и флувастатин не проникают через гематоэнцефалический барьер, в отличие от ловастатина и симвастатина [7]. Основные фармакокинетические свойства статинов приведены в *таблице 1*.

Таблица 1

Сравнительная фармакокинетика статинов

Параметры	Лова- статин	Симва- статин	Права- статин	Флува- статин	Аторва- статин
Всасывание из ЖКТ, %	30	85	34	95-100	95-99
Пресистемная элиминация, %	80 - 85	60	66	высокая	
Биодоступность, %	<5	<5	10-25	24	≈12
Время достижения максимальной концентрации, ч	2-4	1-2	0,7-1,5	0,7-1,5	1-2
Связывание с белками крови, %	>95	>95	43-48	98	98
T _{1/2} , ч	3	2	1,3	1,2	14
Выведение с желчью, %	70	87	50	95	98

Таблица составлена по данным источников [9,16].

© И.М. Белай, Я.Ю. Резник, Н.П. Красько, 2010

Гиполипидемическая активность статинов

Преобразование ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту является одним из ранних ключевых этапов синтеза эндогенного холестерина (ХС). Подавление статинами активности ГМГ-КоА редуктазы способствует снижению уровня внутриклеточного ХС. Это приводит к повышению количества рецепторов к ЛПНП (апо В, Е-рецепторов), которые увеличивают захват ХС ЛПНП из крови, таким образом восстанавливая внутриклеточный гомеостаз ХС [20]. Угнетение синтеза ХС на стадии ГМГ-КоА – мевалоновая кислота не приводит к накоплению потенциально токсических продуктов и нарушению функции стероидогенных органов (надпочечников, половых желез) [14].

Снижение уровня триглицеридов (ТГ) на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может быть связано с тем, что статины в средних и высоких дозах способны ингибировать биосинтез апобелка В-100, участвующего в сборке триглицериднасыщенных частиц ЛПОНП [22]. Так как ЛПОНП являются предшественниками ЛПНП, при снижении уровня ЛПОНП снижается уровень ЛПНП, т. е. реализуется рецептор-неопосредованное гиполипидемическое действие статинов. Гиполипидемический эффект статинов проявляется в течение 2 недель, максимальное снижение уровня липидов крови наступает через 4–6 недель от начала лечения.

В исследовании CURVES сравнивались эффективность и безопасность аторвастатина, правастатина, симвастатина, флувастатина и ловастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией.

Результаты исследования приведены в *таблице 2*, которая основана на ссылке [26].

Уровень ТГ на фоне приема 40 мг/сут аторвастатина сни-

жался на 32%, симвастатина – на 15%, правастатина – 10%, ловастатина – 2% и флувастатина – 13% [26].

Из результатов исследования следует, что при лечении статинами снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП является дозозависимым и его степень повышается не линейно по мере увеличения дозы от стартовой до максимальной. Наиболее выраженное влияние на уровень ОХС и ХС ЛПНП оказывает аторвастатин, на втором месте – симвастатин. Правастатин и ловастатин обладают одинаковым действием. Наименьшей гиполипидемической активностью обладает флувастатин.

Чем эффективнее статин снижает уровень ХС ЛПНП, тем эффективнее он снижает уровень ТГ у пациентов с гипертриглицеридемией [30].

Более выраженный гиполипидемический эффект аторвастатина, вероятно, обусловлен особенностями его фармакокинетики (период полужизни в плазме крови до 14 ч за счет активной формы) [26].

Существует точка зрения, что статины с относительно слабым гиполипидемическим эффектом оказывают более выраженное влияние на ХС ЛПВП, в то время как «сильные» статины повышают уровень ХС ЛПВП в меньшей степени [10]. Результаты CURVES сопоставимы с данной гипотезой: уровень ХС ЛПВП в наибольшей степени повышался у больных принимавших правастатин и ловастатин. Аторвастатин повышал уровень ХС ЛПВП в малых дозировках, но снижал концентрацию этих липопротеидов в больших дозах.

Плейотропные эффекты статинов

Кроме гиполипидемического, статины обладают и другими эффектами, которые могут положительно влиять на их антиатерогенные свойства [31].

Противовоспалительное действие статинов

В патогенезе атеросклероза большое значение имеет воспалительный процесс [2]. Установлено, что прогноз при атеросклеротическом поражении различной локализации можно в значительной степени уточнить, измеряя уровень маркеров воспаления в системном кровотоке. Наиболее часто для этого используют определение уровня С-реактивного белка (СРБ) [27]. Воздействие СРБ на клетки эндотелия приводит к снижению активности эндотелиальной NO-синтазы, уменьшению синтеза простаглицина, увеличению продукции эндотелина-1. СРБ ускоряет пролиферацию гладкомышечных клеток. Макрофаги под воздействием СРБ более активно продуцируют свободные радикалы, цитокины (интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухолей) и др. [27]. Поэтому снижение его уровня можно рассматривать в качестве одной из основных целей патогенетического лечения атеротромбоза [9].

Так, в исследовании PROVE IT-TIMI 22 показано, что на фоне лечения статинами происходило снижение СРБ, при этом было отмечено, что чем больше снижался уровень СРБ, тем меньшей была скорость прогрессирования атеросклероза, соответственно снижался и риск смерти от коронарной болезни или повторного инфаркта [5].

Таблица 2

Сут. дозировка препарата, мг	Препарат	% снижения ОХС	% снижения ХС ЛПНП	% повышения ХСЛПВП
10	Аторвастатин	28	38	5,5
	Правастатин	13	19	9,9
	Симвастатин	21	28	6,8
20	Аторвастатин	35	46	5,1
	Правастатин	18	24	3,0
	Симвастатин	26	35	5,2
	Флувастатин	13	17	0,9
	Ловастатин	21	29	7,3
40	Аторвастатин	40	51	4,8
	Правастатин	24	34	6,2
	Симвастатин	30	41	9,6
	Флувастатин	19	23	3,0
	Ловастатин	23	31	4,6
80	Аторвастатин	42	54	-0,1
	Ловастатин	36	48	Существенно не изменился



Антиатерогенное действие статинов

Особый интерес у клиницистов вызывает возможность статинов не только предотвращать или замедлять развитие атеросклероза, но и уменьшать размер уже существующей атеросклеротической бляшки (АБ) [19].

В исследовании REVERSAL сравнивалась скорость прогрессирования атеросклероза на фоне приема 2 статинов: правастатина, действующего на уровень ХС ЛПНП весьма умеренно и аторвастатина, снижающего ХС ЛПНП в значительно большей степени.

У больных, получавших правастатин, объем атеромы увеличился на 2,7% ($p=0,001$) в сравнении с исходным, тогда как в группе аторвастатина достоверных изменений этого показателя не произошло (-0,4%, $p=0,98$). Скорость прогрессирования атеросклероза, оцененная по изменению объема атеромы в процентах от исходного, была достоверно меньше в группе аторвастатина ($p=0,02$) [12].

Следует отметить, что скорость прогрессирования атеросклероза была меньшей у тех больных, у которых было достигнуто большее снижение уровня ХС ЛПНП и СРБ по сравнению с исходными данными. Таким образом, для улучшения прогноза более важной определяющей является не выбор статина, а проценты снижения показателей ХС ЛПНП и СРБ по сравнению с исходными [23]. Мета-анализ нескольких контролируемых исследований позволяет сделать вывод, что остановка прогрессирования атеросклероза прекращается при снижении уровня ХС ЛПНП не менее чем на 44% [29].

Влияние статинов на эндотелиальную дисфункцию

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является ранним этапом развития атеросклероза [24] и характеризуется нарушенной способностью сосудов расслабляться и обеспечивать увеличение кровотока в ответ на фармакологические и физиологические стимулы [11].

ЭД обусловлена снижением активности оксида азота (NO), который модулирует ряд процессов в организме: обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови, тормозит пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, а также влияет на проницаемость эндотелия для липопротеидов и других атерогенных макромолекул.

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о влиянии статинов на ЭД. Согласно результатам исследования, проводимого Vita A.J. [32] и соавт., симвастатин не влияет на вазомоторную функцию эндотелия. В то время как O'Driscoll и соавт. [28], наоборот, отмечали улучшение эндотелиальной функции у больных с гиперхолестеринемией после терапии симвастатином (20 мг). В исследовании RECIFI было выявлено увеличение эндотелийзависимой вазодилатации периферических артерий (с 4,9% до 7,0%) на фоне терапии правастатином в дозе 40 мг/сут у пациентов после острых коронарных синдромов [25]. Лечение аторвастатином (20 мг) больных с наследственной гиперхолестеринемией вызывало достоверное увеличение эндотелийзависимой вазодилатации с 5,7% до 9,5% ($p<0,002$) [3]. Считается, что статины могут усиливать экспрессию

NO-синтетазы и уменьшать разрушение NO активными радикалами кислорода [4].

Другие плейотропные эффекты статинов

Все статины (кроме правастатина) подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток артерий. Это приводит к снижению скорости прогрессирования атеросклероза, т.к. именно пролиферация клеток стенки артерий является начальным этапом атерогенеза.

В качестве приоритетных механизмов действия статинов можно выделить их антиоксидантные свойства. Статины подавляют экспрессию прооксидантных ферментативных систем. Снижая уровни ЛПНП и ЛПОНП, они уменьшают объем прооксидантного субстрата для окисления [14]. Кроме того, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы повышают уровень ЛПВП, обладающих антиокислительными свойствами в отношении ЛПНП.

Статины способны уменьшать агрегацию тромбоцитов за счет снижения содержания ХС в их мембранах, повышения в тромбоцитах активности фермента NO-синтетазы и благодаря их антиоксидантному действию.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы обладают явным антиишемическим влиянием на миокард. Этот эффект напрямую связан с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий [1].

На основании исследований последних лет обсуждается способность статинов предотвращать развитие гипертрофии левого желудочка, деменции при болезни Альцгеймера и других ЦВЗ, положительно влиять на течение остеопороза у пожилых людей [1].

Безопасность лечения статинами

Статины обычно хорошо переносятся. У 1–2% пациентов наблюдается повышение печеночных трансаминаз без нарушения функций печени. В случае повышения уровня аминотрансфераз более чем в 3 раза препарат необходимо отменить. У 10–11% больных повышается уровень мышечной КФК (не более чем в 3–5 раз), что сопровождается миалгией, редко – миопатией (0,1%–0,2%) и рабдомиолизом [30], что сопровождается снижением почечного кровотока, острой почечной недостаточностью [22]. Кроме того, возможны диспепсические расстройства, головная боль, кожная сыпь.

Одновременное применение статинов с другими гиполипидемическими препаратами связано с увеличением риска развития осложнений.

Статины противопоказаны при активном гепатите и циррозе печени, повышении уровня трансаминаз, при беременности и кормлении грудью, а также при индивидуальной непереносимости [9].

Влияние статинов на клинические исходы

Применение статинов показало свою эффективность в отношении снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин. Так в исследовании GREACE при применении аторвастатина у больных с ИБС риск общей смертности снижался на 43%, в 4S (симвастатин) – на 30%, в исследовании LIPID (правастатин) – на 20%. Риск



коронарной смерти снижался на 47%, 42% и 24% соответственно. Риск сердечно-сосудистых осложнений – на 54%, 37% и 23% соответственно [19].

Таким образом, терапия ингибиторами ГМГ-КоА редуцтазы вызывает благоприятные изменения показателей липидного обмена, выражающиеся в значительном снижении уровней ОХС и ХС ЛПНП, в умеренном снижении ТГ и повышении ХС ЛПВП. Анализируя представленные сведения в целом, представляется возможным сделать следующие выводы: статины – эффективные гиполипидемические препараты, которые способны вызывать регрессию АБ или замедлять прогрессирование атеросклероза, снижать общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Целесообразность широкого применения статинов в клинической практике сегодня не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М. Плейотропные эффекты статинов / Д. М. Аронов // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 13–14. – С. 24–26.
2. Атеросклероз: Учебн. пособие / В. В. Горбачев, А. Г. Мрочек. – Мн.: Книжный дом, 2005. – С. 542–563.
3. Балахонова Т. В. Влияние аторвастатина на функциональное состояние эндотелия у больных с наследственной гиперхолестеринемией / Т. В. Балахонова, О. А. Погорелова, А. В. Сусеков [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 1. – С. 15–21.
4. Бубнова М. Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца / М. Г. Бубнова // Кардиология. – 2004. – № 8. – С. 96–104.
5. Влияние статинов на прогрессирование атеросклероза и клинические исходы связано с изменением С-реактивного белка. Результаты анализа данных REVERSAL и PROVE IT-TIMI 22 / [упоряд.: Е. В. Покровская]. // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 58–59.
6. Внутренние болезни / [под ред. А. С. Сметнева, В. Г. Кукеса]. – М.: Медицина, 1982. – С. 132–140.
7. Давидович О. В. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в кардіології (класифікація, препарати, схеми лікування) / О. В. Давидович, Н. Я. Давидович. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 105–109.
8. Дрицица С. В. Антиоксидантные свойства статинов / С. В. Дрицица, Д. А. Затейщиков // Кардиология. – 2005. – № 4. – С. 65–72.
9. Затейщиков Д. А. Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом / Д. А. Затейщиков // Фарматека. – 2004. – № 14. – С. 12–16.
10. Зубарева М. Ю. Флувастатин медленного высвобождения в дозе 80 мг при лечении комбинированной дислипидемии у больных ишемической болезнью сердца / М. Ю. Зубарева, А. В. Сусеков, Т. А. Рожкова [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 11. – С. 45–49.
11. Иванова О. В. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов: [обзор литературы – 1] / О. В. Иванова, Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов. – Тер арх. 1997; 6: 75–78.
12. Интенсивное снижение уровня атерогенных липидов оказывает прогрессирование коронарного атеросклероза по данным внутрикоронарного ультразвукового исследования: результаты испытания REVERSAL // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 93–94.
13. Карпов Р. С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р. С. Карпов, В. А. Дудко. – Томск: STT, 1998. – С. 463–470.
14. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб: Питер Ком, 1999. – С. 408–409.
15. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Р-во для врачей / Ю. Б. Белоусов, В. С. Мусеев, В. К. Лепехин. – М.: Универсум Паблишинг, 1997. – С. 113–122.
16. Кукес В. Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб. / В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – С. 168–170.
17. Купчинская Е. Г. Гиполипидемическая эффективность аторвастатина у больных гипертензивной болезнью / Е. Г. Купчинская, Г. В. Пономарева // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 1 (40). – С. 131–133.
18. Майрон Д. Современные перспективы применения статинов / Д. Майрон, С. Фазио, МакРэз Ф. Линтон // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 6. – С. 11.
19. Недогода С. В. Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины / С. В. Недогода // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (1). – С. 23–29.
20. Органов Р. Г. Аторвастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы для лечения атеросклероза и гиперлипидемий / Р. Г. Органов, Н. М. Ахмеджанов // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 62–67.
21. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / [під заг. ред. Ю. В. Вороненка, В. Ф. Москаленка]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 120, 147, 167.
22. Сусеков А. В. Аторвастатин при лечении больных с наследственной гиперхолестеринемией / А. В. Сусеков, Т. В. Балахонова, О. А. Погорелова [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 36–39.
23. Сусеков А. В. Симвастатин при лечении больных с первичной гиперхолестеринемией: переносимость и эффективность суточных доз 10–80 мг / А. В. Сусеков, Е. Ю. Соловьева, Т. А. Рожкова [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 1. – С. 33–36.
24. Celermajer D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch // Lancet. – 1992; 340: 1111–1115.
25. Dupuis J. Cholesterol Reduction Rapidly Improves Endothelial Function after Acute Coronary Syndromes / J. Dupuis, J. C. Tardif, P. Cernacek, P. Theroux // Circulation. – 1999; 99: 3227–3233.
26. Jones P. H. Comparative dose efficacy study of atorvastatin with that of lovastatin, pravastatin, simvastatin and fluvastatin in patients with cholesterolemia: The CURVES study / P. H. Jones, S. Kafonek, I. Laurora // Am J Cardiol. – 1998; 81: 582–587.
27. Jialal I. C-reactive Protein: Rise Marker or Mediator in Atherothrombosis / I. Jialal, S. Devaraj, S. K. Venugopal // Hypertension. – 2004; 44: 6–11.
28. O'Driscoll G. Simvastatin, and HMG-coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function with 1 Month / G. O'Driscoll, D. Green, R. R. Taylor // Circulation. – 1997; 95: 1126–1131.
29. Thompson G. R. What Targers Should Lipid-Modulating Therapy Achieve to Optimise the Prevention of Coronary Heart Disease? / G. R. Thompson // Atherosclerosis. – 1997; 131: 1–5.
30. Stein E. A. Comparison of statins in hypertriglyceridemia / E. A. Stein, M. Lane, P. Laskarzewski // Am J Cardiol. – 1998; 81 (4A): 66B–69B.
31. Vaughan C. J. Statins Do More Than Just Lower Cholesterol / C. J. Vaughan, M. B. Murphy, B. M. Buckley // Lancet. – 1996; 348: 1079–1082.
32. Vita A. J. Effects of Cholesterol-lowering Therapy on Coronary Endothelial Vasomotor Function in Patients with Coronary Artery Disease / A. J. Vita, A. C. Yeung, M. Winniford // Circulation. – 2000; 102: 846–851.

Сведения об авторах:

Белай И. М., д. мед. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармации, фармакотерапии и управления и экономики фармации ФПО ЗГМУ.

Резник Я. Ю., студентка 6 курса медицинского факультета ЗГМУ.

Красько Н. П., к. мед. н., доцент кафедры клинической фармакологии, фармации и фармакотерапии ЗГМУ.

Адрес для переписки: Резник Я. Ю., г. Запорожье, ул. Казачья, 1, кв. 25. Тел.: 066-881-01-53; 272-19-71