



Статины для атеросклероза —
то же, чем был пенициллин для
инфекционных болезней
У. Робертс

Статиновая эпопея

У КАЖДОГО СВОИ ОСОБЕННОСТИ

В начале 1970-х гг. японские ученые А. Endo и М. Kuroda выделили из бульонной культуры плесневого гриба *Penicillium citrinum* антибиотик компактин, наделенный способностью ингибировать ключевой фермент синтеза холестерина в печени 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу). В опытах на животных и в клинических исследованиях компактин зарекомендовал себя как эффективное гиполипидемическое средство. Однако первым ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, нашедшим клиническое применение, стал не компактин, а выделенный из *Aspergillus terreus* ловастатин, зарегистрированный в 1987 г. в США. Сегодня перечень разрешенных к использованию статинов включает еще два полусинтетических ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (правастатин, симвастатин) и несколько синтетических препаратов — флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин.

Вне зависимости от способа получения большинство статинов поступают

В конце XX в. в США, Австралии и большинстве стран Западной и Северной Европы более чем на 50% снизилась смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Этого удалось достичь благодаря «тщательно спланированной и хорошо осуществленной программе профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений с акцентами на статины». По крайней мере, так считают ведущие украинские кардиологи

в организм в виде активных лекарственных форм. Исключение составляют ловастатин и симвастатин. Будучи пролекарствами, они приобретают свойства активной лекарственной формы после первого прохождения через печень.

Всасываемость препаратов в желудочно-кишечном тракте варьирует в широких пределах — от 31% у ловастатина до 99% у аторвастатина. В «связь» с белками плазмы ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы вступают «охотно», и только у правастатина свободная фракция составляет более 50%.

Статины частично метаболизируются в кишечнике, но главным образом — в печени при активном участии «представителей» семейства цитохромов P450: ловастатин, симвастатин и аторвастатин — изофермента CYP3A4, флувастатин и розувастатин — изофермента CYP2C9. На практике это означает, что совместное использование статинов и индукторов цитохрома P450 (будь то карбамазепин, барбитураты, дексаметазон или рифампицин) ведет к ослаблению гипохолестеринемического эффекта. А при одновременном применении статинов и конкурентных

ингибиторов изоферментов (циметидин, ранитидин, кетоконазол, мибефрадил, амиодарон) или их субстратов (циклоспорин, эритромицин, кларитромицин, антагонисты кальция) повышается риск развития побочных эффектов статинов.

За выведение препаратов «отвечает» печень. (Разве что правастатин экскретируется преимущественно почками.) В печени реализуется и их фармакологическое действие: статины подавляют активность ГМГ-КоА-редуктазы, под влиянием которой она преобразуется в мевалоновую кислоту — субстрат для синтеза холестерина. Как следствие, в гепатоцитах образуется меньше холестерина, плотность рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток увеличивается, скорость их выведения

эффект обусловлен возможным влиянием статинов на гены сквенджер-рецептора SR-BI и трансмембранного белка ABC-I, регулирующих обмен стеролов.

Гипохолестеринемическая активность статинов неодинакова. Достаточно сказать, что в дозе 40 мг ловастатин снижает уровень ХС ЛПНП на 25, флувастатин — на 29, правастатин — на 28, симвастатин — на 38, аторвастатин — на 47, розувастатин — на 55%.

Гиполипидемическим действием эффекты статинов не исчерпываются. Препараты этой группы способны в той или иной степени оказывать противовоспалительное и антитромботическое действие, улучшать функцию эндотелия, подавлять пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток и фибробла-

СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

Эффективность статинов во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний доказана многими крупномасштабными исследованиями, правда, полученные данные порой отличаются.

К примеру, исследование CARE свидетельствует о том, что у пациентов, принимавших правастатин в течение 5 лет, на 27% снижалась потребность в реваскуляризации и на 25% реже развивался нефатальный инфаркт миокарда. По данным исследования LIPID, благодаря пятилетней терапии правастатином смертность вследствие коронарных событий уменьшилась на 24%, а фатальный и нефатальный инфаркт миокарда развивался на 29% реже.

Исследование PROVE IT продемонстрировало снижение частоты развития всех

«Безопасность статинов чрезвычайна. Наиболее распространенный побочный эффект статинов — это долголетие», — утверждает американский кардиолог В. Antman. Действительно, статины очень редко вызывают такие побочные эффекты, как боль в животе, метеоризм, диарея, запоры, бессонница, которые обычно исчезают через две-три недели лечения либо сами

по себе, либо после снижения дозы препарата.

К снижению дозы прибегают и при умеренном повышении уровня печеночных ферментов — аспартатаминотрансферазы (АсТ) и аланинаминотрансферазы (АлТ), которое отмечается у 1–5% пациентов, принимающих статины. А вот при статиновой миопатии без отмены препаратов не обойтись



из плазмы возрастает и, соответственно, уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП снижается.

Не исключено, что снижение содержания ЛПНП в крови происходит еще за счет увеличения скорости выведения их предшественников — липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), а также уменьшения синтеза ЛПОНП в печени, потому что рецепторы к ЛПНП способны распознавать апопротеин E, содержащийся в липопротеидах очень низкой и промежуточной плотности, а холестерин является важным компонентом ЛПОНП. Возможно, по этой же причине под влиянием статинов снижается уровень триглицеридов. (В составе ЛППП на долю триглицеридов приходится примерно 30%.) Относительно воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) существуют две основные версии. По одной из них, повышение концентрации ХС ЛПВП может быть следствием снижения уровня ХС ЛПНП. Согласно второй версии, наблюдаемый

эффект обусловлен возможным влиянием статинов на гены сквенджер-рецептора SR-BI и трансмембранного белка ABC-I, регулирующих обмен стеролов, укреплять оболочку атероматозной бляшки и стабилизировать нестабильные атеросклеротические бляшки. Характерно, что дополнительные эффекты развиваются быстро (большинство в течение нескольких месяцев, некоторые за несколько дней), тогда как реализация гипохолестеринемического действия требует от 3 до 5 лет.

Обнаружена способность статинов стимулировать синтез фактора роста остеобластов, что позволяет использовать их при лечении остеопороза. Применение статинов значительно (на 37–70%) снижает риск развития болезни Альцгеймера, а также частоту отторжения органов и цитотоксичность естественных киллеров у пациентов, перенесших трансплантацию. Кроме того, статины обладают противовоспалительным эффектом, который проявляется ингибированием синтеза ДНК, антипролиферативной активностью и подавлением метастазирования.

В общем, как сказал в свое время McMurraу, «статины представляют класс лекарственных препаратов, которыми может гордиться современная медицина».

сердечно-сосудистых заболеваний на 34% в результате применения аторвастатина на протяжении двух лет. В исследовании GREACE у пациентов, леченных аторвастатином в течение трех лет, реже на 47 и 57% соответственно развивались нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда, а общая смертность сократилась на 42%.

При использовании аторвастатина в дозе 80 мг в сутки происходит регрессия атеромы и значительно снижается уровень основного маркера воспаления — С-реактивного белка. Последнее обстоятельство, выявленное в исследовании REVERSAL, указывает на целесообразность назначения аторвастатина в высоких дозах пациентам с острым коронарным синдромом, при котором отмечается обострение воспалительного процесса в коронарных артериях. Подтверждением может служить исследование MIRACL, показавшее, что раннее назначение аторвастатина в высоких дозах при остром коронарном синдроме вне зависимости от исходного уровня «плохого» холестерина существенно снижает частоту госпитализации и риск ранних повторных ишемических состояний.