



ISSN 2219-8202



АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

www.noatero.ru

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза

Выпускается с 2010 года

Подписной индекс 90913

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

№ 3 (28) 2017

Главный редактор

В. В. Кухарчук (Москва)

Заместители главного редактора

Ю. П. Никитин (Новосибирск)

В. Н. Смирнов (Москва)

Научные редакторы

А. А. Лякишев (Москва)

Г. Г. Арабидзе (Москва)

Е. В. Меркулов (Москва)

Ответственный секретарь

Н. Б. Горнякова (Москва)

Редакционная коллегия

С. А. Бойцов (Москва)

М. Г. Бубнова (Москва)

Н. А. Грацианский (Москва)

М. В. Ежов (Москва)

Ю. А. Карпов (Москва)

Г. А. Коновалов (Москва)

В. О. Константинов

(Санкт-Петербург)

А. И. Мартынов (Москва)

С. Н. Покровский (Москва)

А. Н. Самко (Москва)

И. В. Сергиенко (Москва)

В. В. Скибицкий (Краснодар)

А. В. Сусеков (Москва)

И. Е. Чазова (Москва)

Редакционный совет

А. А. Абдуллаев (Махачкала)

Ф. Бартер (Австралия)

М. Вrabлик (Чехия)

А. С. Галявич (Казань)

В. С. Гуревич (Санкт-Петербург)

И. В. Дворяшина (Архангельск)

А. А. Демидов (Астрахань)

О. М. Драпкина (Москва)

С. Я. Ерегин (Ярославль)

Н. Э. Закирова (Уфа)

Р. С. Карпов (Томск)

Н. А. Козиолова (Пермь)

П. Лансберг (Нидерланды)

И. В. Логачева (Ижевск)

Ю. М. Лопатин (Волгоград)

О. Ш. Ойроткинова (Москва)

В. Э. Олейников (Пенза)

Ю. М. Поздняков (Московская обл.)

А. И. Попугаев (Вологда)

Р. И. Сайфутдинов (Оренбург)

М. С. Сафарова (Москва)

А. Е. Семенова (Москва)

В. В. Симерзин (Самара)

О. Г. Смоленская (Екатеринбург)

Т. В. Тюрина (Санкт-Петербург)

К. Ховинг (Нидерланды)

Л. А. Хаишева (Ростов-на-Дону)

С. В. Шалаев (Тюмень)

С. В. Шлык (Ростов-на-Дону)

С. С. Якушин (Рязань)

Редакция:

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, отдел атеросклероза
121552, Россия, Москва,
ул. 3-я Черепковская, 15а
Тел.: +7 (495) 414-72-86
e-mail: JAD_cardio@mail.ru,
igorcardio@mail.ru
Факс: +7 (495) 414-60-68

Издательство:

ООО «ПатиСС»
Тел.: +7 (499) 372-51-82
e-mail: info@patiss.ru

Электронная версия журнала доступна на сайте НОА (www.noatero.ru) и на сайте Научной электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Правила для авторов: www.noatero.ru

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-39935 от 20.05.2010

Периодичность – 4 раза в год. Тираж – 5000 экземпляров

Все права защищены. © 2010 «ПатиСС»



ISSN 2219-8202

Journal of **ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDAEMIAS (JAD)**

www.noatero.ru



Official Journal of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS)
Founded in 2010
Subscription index 90913
The Journal is included in the List of scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission (VAK)

№ 3 (28) 2017

Editor-in-Chief

V. V. Kukharchuk (Moscow)

Deputy Editors

Y. P. Nikitin (Novosibirsk)

V. N. Smirnov (Moscow)

Senior Editors

G. G. Arabidze (Moscow)

A. A. Lyakishev (Moscow)

E. V. Merkulov (Moscow)

Executive Secretary

N. B. Gornyakova (Moscow)

Associate Editors

S. A. Boytsov (Moscow)

M. G. Bubnova (Moscow)

I. E. Chazova (Moscow)

M. V. Ezhov (Moscow)

N. A. Gratsiansky (Moscow)

Y. A. Karpov (Moscow)

G. A. Konovalov (Moscow)

V. O. Konstantinov
(Saint Petersburg)

A. I. Martynov (Moscow)

S. N. Pokrovskii (Moscow)

A. N. Samko (Moscow)

I. V. Sergienko (Moscow)

V. V. Skibitskii (Krasnodar)

A. V. Susekov (Moscow)

Editorial Board

A. A. Abdullaev (Makhachkala)

P. Barter (Australia)

A. A. Demidov (Astrakhan)

O. M. Drapkina (Moscow)

I. V. Dvoriashina (Arkhangelsk)

S. Ya. Eregin (Yaroslavl)

A. S. Galyavich (Kazan)

V. S. Gurevich (Saint Petersburg)

K. Hovingh (Netherlands)

R. S. Karpov (Tomsk)

L. A. Khaisheva (Rostov-on-Don)

N. A. Koziolova (Perm)

P. J. Lansberg (Netherlands)

I. V. Logacheva (Izhevsk)

Y. M. Lopatin (Volgograd)

O. Sh. Oinotkinova (Moscow)

V. E. Oleynikov (Penza)

A. I. Popugaev (Vologda)

Y. M. Pozdnyakov (Moscow region)

M. S. Safarova (Moscow)

R. I. Sayfutdinov (Orenburg)

A. E. Semenova (Moscow)

S. V. Shalaev (Tyumen)

S. V. Shlyk (Rostov-on-Don)

V. V. Simerzin (Samara)

O. G. Smolenskaya (Ekaterinburg)

T. V. Tyurina (Saint Petersburg)

M. Vrablik (Czech Republic)

S. S. Yakushin (Ryazan)

N. E. Zakirova (Ufa)

Содержание

Рекомендации

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза	5
Российские рекомендации VI пересмотр	
1. Введение.....	6
2. Оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений.....	6
3. Категории риска.....	9
4. Цели лечения.....	10
5. Коррекция дислипидемии.....	11
5.1. Медикаментозная терапия гиперхолестеринемии.....	14
5.1.1. Медикаментозная терапия гиперхолестеринемии.....	14
5.1.2. Медикаментозная терапия гипертриглицеридемии	14
5.2. Лечение дислипидемии у особых категорий больных.....	14
5.2.1. Семейная гиперхолестеринемия.....	14
5.2.2. Женщины	19
5.2.3. Пожилые	19
5.2.4. Сахарный диабет.....	19
5.2.5. ОКС и ЧКВ	20
5.2.6. Гиперлипидемия и артериальная гипертензия	20
6. Контроль за эффективностью и переносимостью гиполипидемической терапии	20
7. Заключение	20

Обзоры

Роль аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в свете современных рекомендаций	
И. А. Алексеева, И. В. Сергиенко	23
Место питавастатина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний	
А. Е. Семенова, И. В. Сергиенко	33
Современная позиция розувастатин в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний	
Н. Б. Горнякова, А. Б. Сумароков, Ю. А. Прус, И. В. Сергиенко	46

Поздравление

К 80-летию Смирнова Владимира Николаевича	56
--	-----------

Правила для авторов	58
----------------------------------	-----------

Editorial office:

Russian Cardiology Research Complex,
Atherosclerosis Department
15a, 3-rd Cherepkovskaya St,
121552, Moscow, Russia
Tel: +7 (495) 414-72-86
e-mail: JAD_cardio@mail.ru,
igorcardio@mail.ru
Fax: +7 (499) 414-60-68

Publishing house:

ООО «PatiSS»
Tel: +7 (495) 372-51-82
e-mail: info@patiss.ru

Electronic version is available on the website of RNAS (www.noatero.ru) and within the Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru)

Instructions for Authors: www.noatero.ru

Permission should be obtained from the publisher to re-use materials of the Journal. Publication of the materials placed in the journal or website is allowed only with the written permission of the editors

Although all advertising materials is expected to conform to ethical and medical standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the mentioned products or claims made of it by its manufacturer

Mass media registration certificate ПИ № ФС 77-39935 dated 20.05.2010

The periodicity is 4 issues per year. The circulation is 5 000 copies

All rights reserved. © 2010 «PatiSS»

Contents

Guidelines

Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. 5

Revision VI

1. Introduction.....	6
2. Assessment of the risk of developing cardiovascular complications.....	6
3. Risk categories.....	9
4. Goals of treatment.....	10
5. Correction of dyslipidemia.....	11
5.1. Drug therapy for dyslipidemia.....	14
5.1.1. Drug therapy for hypercholesterolemia.....	14
5.1.2. Drug therapy for hypertriglyceridemia.....	14
5.2. Treatment of dyslipidemia in specific categories of patients.....	14
5.2.1. Family hypercholesterolemia.....	14
5.2.2. Women.....	19
5.2.3. Elderly.....	19
5.2.4. Diabetes.....	19
5.2.5. ACS and PCI.....	20
5.2.6. Hyperlipidemia and arterial hypertension.....	20
6. Control over the efficacy and tolerability of lipid-lowering therapy.....	20
7. Conclusion.....	20

Review

Atorvastatin in secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of modern recommendations	
I. A. Alekseeva, I.V.Sergienko.....	23
The place of pitavastatin in cardiovascular treatment and prevention	
A.E. Semenova, I.V. Sergienko.....	33
The modern position of the rosuvastatin in the treatment and prevention of cardiovascular diseases	
N.B. Gornyakova, A.B. Sumarokov, Yu.A. Prus, I.V. Sergienko.....	46

Congratulation

Celebrating the 80th birth anniversary of V.N. Smirnov..... 56

Instructions for authors..... 58

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза

Российские рекомендации VI пересмотр

Российское кардиологическое общество (РКО)

Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА)

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

М.В. Ежов (Москва), И.В. Сергиенко (Москва), Д.М. Аронов (Москва), Г.Г. Арабидзе (Москва), Н.М. Ахмеджанов (Москва), С.С. Бажан (Новосибирск), Т.В. Балахонова (Москва), О.Л. Барбараш (Кемерово), С.А. Бойцов (Москва), М.Г. Бубнова (Москва), М.И. Воевода (Новосибирск), А.С. Галявич (Казань), Н.Б. Горнякова (Москва), В.С. Гуревич (С.-Петербург), О.М. Драпкина (Москва), Д.В. Дупляков (Самара), С.Я. Ерёгин (Ярославль), М.Ю. Зубарева (Москва), Р.С. Карпов (Томск), Ю.А. Карпов (Москва), Н.А. Козиолова (Пермь), Г.А. Коновалов (Москва), В.О. Константинов (С.-Петербург), Е.Д. Космачева (Краснодар), А.И. Мартынов (Москва), Д.В. Небиеридзе (Москва), С.Н. Покровский (Москва), Ю.И. Рагино (Новосибирск), В.В. Скибицкий (Краснодар), О.Г. Смоленская (Екатеринбург), И.Е. Чазова (Москва), С.А. Шальнова (Москва), И.И. Шапошник (Челябинск), В.В. Кухарчук (Москва)

Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis

Russian recommendations VI revision

The Russian Society of Cardiology

The Russian National Atherosclerosis Society

Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

M.V. Ezhov (Moscow), I.V. Sergienko (Moscow), D.M. Aronov (Moscow), G.G. Arabidze (Moscow), N.M. Akhmedzhanov (Moscow), S.S. Bazhan (Novosibirsk), T.V. Balakhonova (Moscow), O.L. Barbarash (Kemerovo), S.A. Boytsov (Moscow), M.G. Bubnova (Moscow), M.I. Voevoda (Novosibirsk), A.S. Galyavich (Kazan), N.B. Gornyakova (Moscow), V.S. Gurevich (St.Petersburg), O.M. Drapkina (Moscow), D.V. Duplyakov (Samara), S.Ya. Yeregin (Yaroslavl), M.Yu. Zubareva (Moscow), R.S. Karpov (Tomsk), Yu.A. Karpov (Moscow), N.A. Koziolova (Perm), G.A. Konovalov (Moscow), V.O. Konstantinov (St. Petersburg), E.D. Kosmacheva (Krasnodar), A.I. Martynov (Moscow), D.V. Nebieridze (Moscow), S.N. Pokrovsky (Moscow), Yu.I. Ragino (Novosibirsk), V.V. Skibitsky (Krasnodar), O.G. Smolenskaya (Yekaterinburg), I.E. Chazova (Moscow), S.A. Shalnova (Moscow), I.I. Shaposhnik (Chelyabinsk), V.V. Kukharchuk (Moscow)

Список сокращений

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВГН	верхняя граница нормы
ГЛП	гиперлипидемия
ГТГ	гипертриглицеридемия
ГХС	гиперхолестеринемия

ДЛП	дислипидемия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
КФК	креатинфосфокиназа
ЛВП	липопротеиды высокой плотности
ЛНП	липопротеиды низкой плотности
Лп(а)	липопротеид(а)
ЛПП	липопротеиды промежуточной плотности
ОКС	острый коронарный синдром

ОХС	общий холестерин	ФР	факторы риска
РФ	Российская Федерация	ХБП	хроническая болезнь почек
СГХС	семейная гиперхолестеринемия	ХМ	хиломикроны
СД	сахарный диабет	ХС	холестерин
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания	SCORE	Systemic Coronary Risk Evaluation (Системная оценка коронарного риска)
ТГ	триглицериды		

Для перевода ОХС, ХСЛНП и ХС ЛВП из ммоль/л в мг/дл умножить значение на 38,7.

Для перевода ТГ из ммоль/л в мг/дл умножить значение на 88,7.

1. Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в Российской Федерации (РФ). Согласно данным Росстата в 2016 году смертность от ССЗ составила 615 на 100 000 населения, а абсолютные потери – около 900 000 человек. Профилактика определяется как скоординированная система действий на популяционном и индивидуальном уровне, направленная на устранение или сведение к минимуму частоты ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности.

Среди причин, способствующих развитию ССЗ, выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР). К немодифицируемым относятся возраст, пол, отягощенная наследственность по ССЗ, к модифицируемым – дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет 2 типа (СД) и компоненты нездорового образа жизни (ожирение, гиподинамия, питание с избыточным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов).

В 2012 году были выпущены российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Vпересмотр) [1]. Настоящие рекомендации посвящены ДЛП – ведущему ФР атеросклероза, процесса, поражающего преимущественно коронарные, сонные и артерии нижних конечностей.

Понятие ДЛП включает широкий спектр нарушений липидного обмена. В настоящее время для оценки прогноза и эффективности лечения сохраняет ведущую роль холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), как правило, определяемый по формуле Фридвальда. Для его расчета

и оценки риска используются общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) и холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). При этом в шкале расчета риска SCORE используется уровень ОХС. По последним данным, для рестратификации риска следует использовать липопротеид(а) [Лп(а)].

Особенности данной версии (VI пересмотр) Российских рекомендаций заключаются в следующем: а) ориентация в первую очередь на кардиологов и врачей общей практики; б) основой являются последние версии Рекомендаций ESC/EAS по профилактике сердечно-сосудистых осложнений в клинической практике и ведению ДЛП [2, 3] с учетом реалий РФ: 1) исключены такие классы препаратов, как секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота; 2) не представлены данные по апобелкам, холестерину, не связанному с ЛВП, С-реактивному белку и другим биомаркерам ввиду низкого класса доказательности либо неприменимости в реальной клинической практике в РФ; 3) введен более низкий целевой уровень ХС ЛНП для категории очень высокого риска – 1,5 ммоль/л; 4) дополнены категории высокого и очень высокого риска за счет указания степени стенозирования артерий. В табл. 1 и 2 представлены классификация рекомендаций и уровни доказанности рекомендуемых вмешательств.

2. Оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Современный алгоритм обследования состоит из следующих основных этапов: выявление основных ФР (табл. 3) и клинических проявлений атеросклероза (данные опроса и осмотра); опреде-

Таблица 1. Классификация рекомендаций

Класс I	Рекомендуемое вмешательство, вид терапии несомненно полезны и эффективны
Класс IIa	Рекомендуемое вмешательство, скорее всего, полезно и эффективно
Класс IIb	Рекомендуемое вмешательство не получило убедительных данных своей эффективности и не сопровождается очевидной пользой
Класс III	Польза, эффективность рекомендуемого вмешательства, терапии не подтверждена в исследованиях и может принести вред

Таблица 2. Уровень доказанности в рекомендациях

Уровень А	Данные получены из рандомизированных клинических исследований
Уровень В	Данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований
Уровень С	Рекомендуемые методы основаны на соглашении экспертов, отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи

Таблица 3. Факторы риска развития атеросклероза

Факторы риска	Класс	Уровень	
Возраст	Мужчины >40 лет, женщины >55 лет или с ранней менопаузой	I	C
Курение	Вне зависимости от количества	I	C
Артериальная гипертензия	АД ≥ 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов	I	C
Сахарный диабет 2-го типа	Глюкоза натощак >6,1 и 7,0 ммоль/л (капиллярная и венозная кровь соответственно)	I	C
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <60 лет	I	C
Семейная гиперлипидемия, по данным анамнеза	IIa, IIb и III тип	I	C
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин ≥94 см, у женщин ≥80 см	I	C
Хроническое заболевание почек	Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин	I	C

ление ОХС и, по возможности, липидного профиля (венозная кровь); оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE; исключение/верификация субклинического и клинически значимого атеросклероза (инструментальные методы обследования). Скрининг с целью выявления / оценки риска ССЗ рекомендуется проводить у всех мужчин старше 40 лет и у всех женщин старше 50 лет.

Далее следует провести оценку степени риска по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) (рис. 1). Шкала рассчитывает абсолютный риск развития фатального сердечно-сосудистого осложнения в процентах в течение ближайших 10 лет.

Оценку риска по шкале SCORE не нужно проводить у лиц с подтвержденным ССЗ, с СД 2-го типа, хронической болезнью почек (ХБП) с единственным, но выраженным ФР (например, тяжелая АГ). Такие больные автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и требуют интенсивной коррекции ФР.

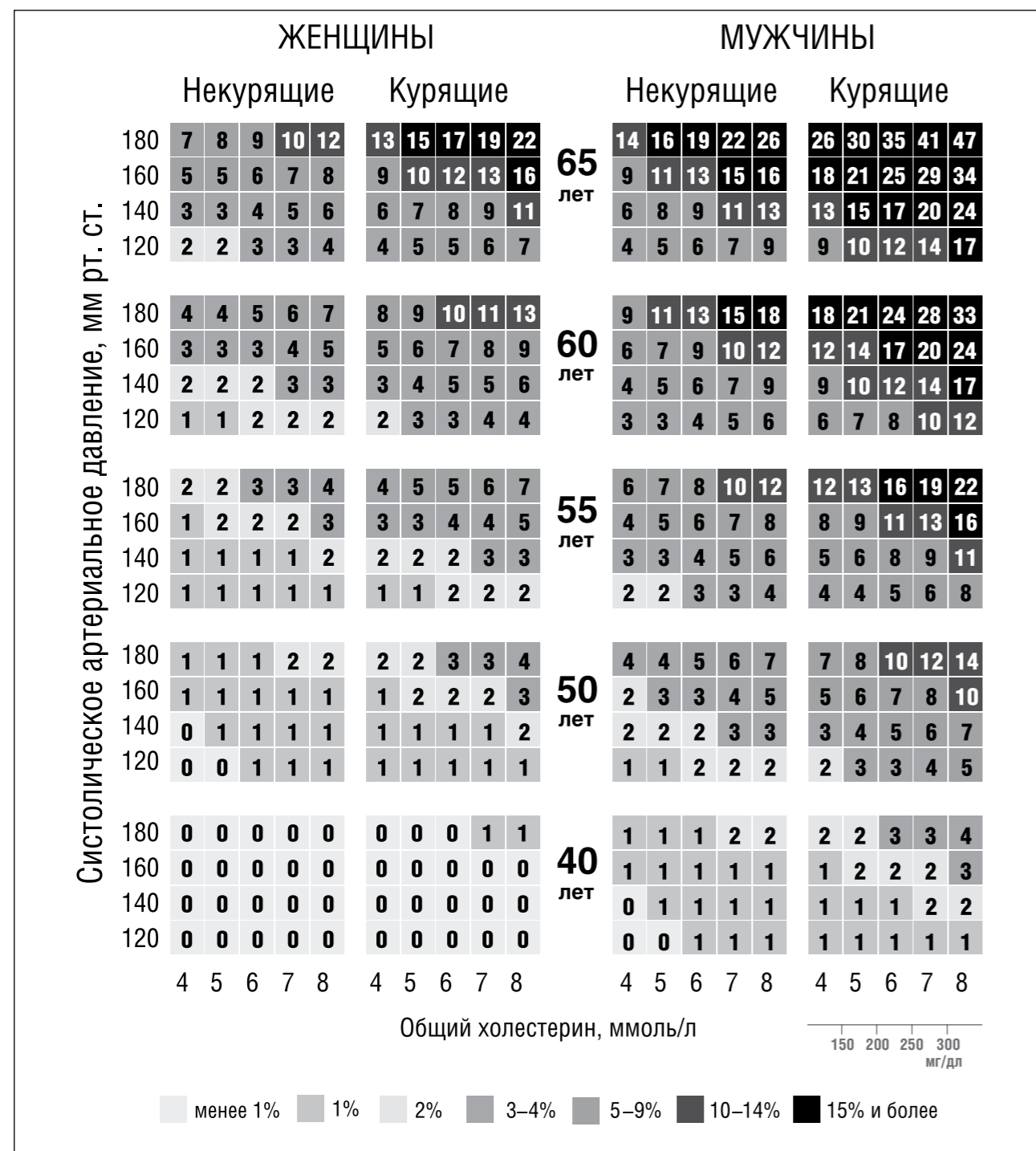
Есть 2 типа шкалы SCORE: для стран с высоким сердечно-сосудистым риском и для стран с низким сердечно-сосудистым риском. В РФ применяется шкала для стран с высоким риском.

Для оценки риска по шкале SCORE следует выбрать квадрат в зависимости от пола, возраста и статуса курения пациента. В найденном квадрате следует отыскать ячейку, наиболее соответствующую уровню систолического АД и ОХС данного пациента.

Профилактика ССЗ должна проводиться в общей популяции с помощью пропаганды здорового образа жизни и на индивидуальном уровне путем устранения вредных привычек, а также за счет коррекции ГЛП и АГ. Данные мероприятия могут предотвратить до 80% ССЗ.

Шкалу относительного риска следует применять у лиц молодого возраста с низким абсолютным риском по шкале SCORE. Риск ССЗ у пациента, который попадает в крайнюю правую верхнюю ячейку, в 12 раз выше в сравнении с пациентом, риск ССЗ

Рис. 1. Шкала SCORE. Риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет. Настоящая шкала разработана для стран с высоким уровнем смертности от ССЗ (включая Россию) на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического АД и ОХС. Уровень ХС ЛВП не учитывается. Общая оценка риска с помощью SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП или СГХС.



которого оказывается в крайней левой нижней ячейке. Оценка относительного риска полезна в первую очередь для мотивации пациентов, не достигших 40 лет, следовать назначениям врача по

изменению образа жизни и, при наличии показаний, медикаментозной терапии (рис. 2).

Рис. 2. Шкала оценки относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений



3. Категории риска

Выделяют 4 категории сердечно-сосудистого риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий (табл. 4).

Типы гиперлипидемии в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения представлены в табл. 5. Она позволяет определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа гиперлипидемии. Так, IIa, IIb и III типы являются атерогенными, в то время как I, IV и V типы «относительно» атерогенными.

Таблица 4. Категории сердечно-сосудистого риска

Очень высокий риск	Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий. Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации. СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурия, или с одним из ФР (курение, АГ, ДЛП). ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м ²) 10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE $\geq 10\%$
Высокий риск	Уровень одного из ФР заметно повышен, в частности, холестерин > 8 ммоль/л (потенциальная семейная гиперхолестеринемия) или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки в любой локализации. Большинство других пациентов с СД (некоторые молодые люди с диабетом 1-го типа могут быть с низким или умеренным риском). Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²). 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$
Умеренный (средний) риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$
Низкий риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $< 1\%$

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ДЛП – дислипидемия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХБП – хроническая болезнь почек; ФР – фактор риска; АД – артериальное давление; СД – сахарный диабет. *Под осложненной бляшкой подразумевается наличие гипеохогенности и/или шероховатой, изъязвленной поверхности.

Таблица 5. Классификация гиперлипидемии (ВОЗ)

Фенотип	Повышение липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Относительная частота в %
I	ХМ	ТГ	< 1
IIa	ЛНП	ХС	10
IIb	ЛНП и ЛОНП	ХС и ТГ	40
III	ЛПП	ТГ и ХС	< 1
IV	ЛОНП	ТГ	45
V	ХМ и ЛОНП	ТГ и ХС	5

Примечание: ХМ – хиломикроны; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ХС – холестерин; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

4. Цели лечения

В табл. 6–8 представлены цели и объем мероприятий для предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза.

Таблица 6. Цели для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Курение	Полный отказ от курения в любой форме
Диета	Ограничение жиров <30%, насыщенных жиров < 10% от общего калоража
Умеренная физическая активность	2,5–5 часов в неделю или 30–60 минут в день
Масса тела	Индекс массы тела 18–25 кг/м ² , окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)
Артериальное давление	<140/90 мм рт. ст.
Сахарный диабет	Гликированный гемоглобин 6–7%

Примечание: для больных высокого и очень высокого риска с гиперхолестеринемией рекомендуется ограничение насыщенных жиров < 7% от общего калоража.

Таблица 7. Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска

Параметр	Умеренный и низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	<5,0	<4,5	<4,0
ХС ЛНП*	<3,0	<2,5	<1,5
ХС ЛВП	мужчины >1,0; женщины >1,2		
ТГ		<1,7	
Лп(а), мг/дл**		<50	

Примечание: значения всех липидов представлены в ммоль/л, за исключением Лп(а). ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛВП – липопротеиды высокой плотности. *Уровень ХС ЛНП рассчитывается по формуле Фридвальда: ХСЛНП = ОХС – ХС ЛВП – ТГ/2,2 (в ммоль/л). Если уровень ТГ >4,5 ммоль/л, определение ХСЛНП следует проводить прямым методом. **Частица Лп(а) на 30–45% состоит из ХСЛНП. При уровне Лп(а) >30 мг/дл целесообразно использовать модификацию формулы Фридвальда: ХС ЛНП

= ОХС – ХС ЛВП – ТГ/2,2 – 0,3 x Лп(а)/38,7. Уровень Лп(а) рекомендуется исследовать в отдельных случаях при наличии высокого риска (раннее развитие ССЗ, семейная гиперхолестеринемия, рецидив ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию, 10-летний риск фатального события по шкале SCORE ≥ 5%) или у пациентов с наследственным анамнезом ранней ИБС, а также для рестратификации у пациентов с умеренным риском по шкале SCORE 1–5% (класс IIa, уровень С).

Таблица 8. Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП <1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛНП 1,5–3,5 ммоль/л	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП <2,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛНП 2,5–5,0 ммоль/л	I	B
У пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС ЛНП <3,0 ммоль/л	IIa	C

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

5. Коррекция дислипидемии

Таблица 9. Тактика ведения в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня холестерина

Риск (SCORE), %	Уровень ХС ЛНП / ОХС (ммоль/л)				
	< 1,5/ <4,0	1,5–2,4/ 4,0–4,5	2,5–3,9/ 4,5–6,0	4,0–4,8/ 6,0–7,5	>4,9/ >7,5
< 1, низкий					
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 и <5, умеренный					
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 и <10, высокий					
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10, очень высокий* риск					
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

- Лечение не требуется.
- Изменение образа жизни и, возможно (по решению врача), назначение липидснижающей терапии, если целевой уровень ХСЛНП не достигнут.
- Изменение образа жизни и одновременное назначение липидснижающей терапии.

Таблица 10. Влияние изменения образа жизни на уровень липидов (адаптировано из Европейских рекомендаций 2016 г.)

Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС ЛНП		
Снижение потребления с пищей насыщенных жиров и трансжиров	+++	A
Увеличение в рационе продуктов, богатых пищевыми волокнами	++	A
Снижение потребления с пищей холестерина	++	B
Прием продуктов, обогащенных фитостеролами	+++	A
Снижение избыточной массы тела	+	B
Использование продуктов, содержащих соевый белок	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	A
Добавление в рацион красного дрожжевого риса	+	B
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ		
Снижение избыточной массы тела	+++	A
Исключение алкоголя	+++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+++	A
Увеличение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B
Изменения образа жизни для повышения уровня ХС ЛВП		
Снижение потребления трансжиров	+++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Умеренное употребление алкоголя	++	B
Выбор продуктов из числа углеводов, содержащих большое количество пищевых волокон и обладающих низким гликемическим индексом	+	C
Прекращение курения	+	B
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+	C

Примечание: +++ Общее соглашение об эффективности влияния на уровень липидов. ++ Менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/мнения специалистов указывают на эффективность мероприятий. + Противоречивые сведения. ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица 11. Рекомендации по диете для улучшения общего профиля липопротеидов

	Предпочтительно	Употреблять умеренно	Употреблять редко и в ограниченных количествах
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Пирожные, кексы, пирожки, круассаны
Овощи	Сырые и обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом или сливками
Бобовые	Чечевица, фасоль, бобы, горох, нут, соя		
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сухофрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок	
Сладости и под-сластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочная пища и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Приправы	Уксус, горчица, обезжиренные приправы	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп	Трансжиры и твердые маргарины, пальмовое, кокосовое и сливочное масло, сало
Орехи		Все несоленые (кроме кокоса)	Кокос
Приготовление пищи	Гриль, пароварение	Обжаривание	Жарка

Примечание: умеренное употребление алкоголя (не более 50 мг в день крепких напитков, 200 мг красного или белого вина и не более 350 мл пива во время приема пищи) является приемлемым, при условии что уровень ТГ не повышен, а также если отсутствует гипертоническая болезнь и/или печеночная недостаточность.

5.1. Медикаментозная терапия дислипидемий

ДЛП может быть вторичной вследствие различных причин. До начала гиполипидемической терапии важно уточнить причину ДЛП.

К средствам, корригирующим дислипидемию, относятся статины, ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб), фибраты, препараты, содержащие n-3 полиненасыщенные жирные кислоты, и ингибиторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9). Секвестранты желчных кислот и никотиновая кислота замедленного высвобождения отсутствуют в РФ.

Отсутствуют данные по эффективности статинов, эзетимиба, НК или фибратов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных с ВИЧ-инфекцией и ДЛП. Питавастатин с учетом спектра взаимодействий принят как предпочтительный статин для лечения дислипидемии у пациентов с ВИЧ.

5.1.1. Медикаментозная терапия гиперхолестеринемии

Статины являются одними из наиболее изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию атеросклероза коронарных артерий. В РФ представлены аторвастатин в дозах 10, 20, 30, 40 и 80 мг, розувастатин – 5, 10, 15, 20 и 40 мг, питавастатин – 1, 2 и 4 мг, симвастатин – 10, 20 и 40 мг, флувастатин – 40 и 80 мг. Максимальное снижение ХС ЛНП на 50–55% возможно при применении высоких доз аторвастатина и розувастатина. Доказано, что эзетимиб в комбинации с симвастатином снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у следующих категорий больных: перенесшие ОКС, страдающие ХБП.

Ингибиторы PCSK9, будучи моноклональными антителами, в клинических исследованиях показали возможность выраженного снижения уровня ХС ЛНП и снижения сердечно-сосудистого риска у больных с заболеваниями сердца атеросклеротического генеза. Препарат вводится подкожно 1–2 раза в месяц. В РФ одобрены к применению оба представителя этого класса: эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке. Оба препарата приводят к снижению уровня ХС ЛНП на 60% и Лп(а) на 30%. У больных очень высокого риска при не достижении целевого уровня ХС ЛНП эволокумаб в комбинации с умеренной и высокоинтенсивной статинотерапией дополнительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений

на 15–20%. Имеются данные ретроспективного анализа о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении алирокумаба у пациентов высокого и очень высокого риска, не достигающих целевого уровня ХС ЛНП на максимально переносимых дозах статинов.

5.1.2. Медикаментозная терапия гипертриглицеридемии

Если уровень ТГ $\geq 5,6$ ммоль/л, первоочередной задачей является предупредить развитие панкреатита с помощью фенофибрата, а затем уже решать задачу достижения целевого уровня ХС ЛНП. Если уровень ТГ не удается контролировать при использовании статинов или фибратов, можно прибегнуть к назначению полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2–4 г/сут для снижения уровня ТГ. ХС ЛВП и Лп(а) не являются целью для гиполипидемической терапии, так как нет данных по дополнительному снижению риска ССЗ при модификации этих показателей.

5.2. Лечение дислипидемии у особых категорий больных

5.2.1. Семейная гиперхолестеринемия

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями генов, регулирующих экспрессию рецепторов ЛНП (LDLR), апобелка В100 (APOB), профермента PCSK9 (PCSK9), сопровождающееся стойким повышением уровня ХСЛНП и ранним развитием атеросклероза. Заболевание проявляется в виде двух форм: менее тяжелой гетерозиготной и более тяжелой гомозиготной. В 2016 г. НОА выпустила российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии [4].

В диагностике гетерозиготной СГХС целесообразно руководствоваться диагностическими критериями, предложенными голландскими экспертами (табл. 16).

Медикаментозное лечение СГХС у взрослых

Целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП $< 1,5$ ммоль/л при наличии ИБС, или сахарного диабета, или значимого атеросклеротического поражения брахиоцефальных или периферических артерий (наличие атеросклеротических бляшек со стенозом 50% и более) и $< 2,5$ ммоль/л при их отсутствии. Для взрослых пациентов с СГХС стартовое лечение заключается в приеме максимальных терапевтических доз статинов: аторвастатина 80 мг или розувастатина 40 мг. У лиц старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах с целью достижения рекомендованных

Таблица 12. Рекомендации по медикаментозной терапии гиперхолестеринемии

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначить один из статинов до максимально возможной или переносимой дозы для достижения целевого уровня ХС ЛНП	I	A
В случае непереносимости статина назначить эзетимиб	IIa	C
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, добавить к статинам эзетимиб	IIa	B
У пациентов с очень высоким риском и невозможностью достичь целевого уровня ХС ЛНП, несмотря на применение максимальной переносимой дозы статинов в монотерапии или в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов назначить ингибитор PCSK9*	IIa	B

*Эволокумаб или алирокумаб. ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности.

Таблица 13. Препараты, потенциально взаимодействующие со статинами

Противоинфекционные агенты	Антагонисты кальция	Другое
Итраконазол	Верапамил	Циклоспорин
Кетоконазол	Дилтиазем	Даназол
Позаконазол	Амлодипин	Амиодарон
Эритромицин		Ранолазин
Кларитромицин		Грейпфрутовый сок
Телитромицин		Нефадозон
Ингибиторы протеазы ВИЧ		Гемфиброзил

Таблица 14. Возможные причины гипертриглицеридемии

Повышение общего холестерина, ХС ЛНП
Гипотиреоз
Нефротический синдром
Холестаз
Прогестины, анаболические стероиды, ингибиторы протеаз
Повышение триглицеридов
Ожирение
Сахарный диабет 2-го типа
Избыточное употребление алкоголя
Избыточное потребление простых углеводов
Хроническая почечная недостаточность
Гипотиреоз
Беременность, эстрогены, контрацептивы
Аутоиммунные заболевания
Кортикостероиды, ингибиторы протеаз

Примечание: ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности.

Таблица 15. Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии

Рекомендации	Класс	Уровень
Фибраты наиболее эффективно снижают уровень триглицеридов	I	B
Лекарственную терапию начинать у пациентов высокого риска с уровнем триглицеридов > 2,3 ммоль/л	IIa	B
Статины являются препаратами выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска и с гипертриглицеридемией	IIb	B
У пациентов с СД 2-го типа, с уровнем триглицеридов > 2,3 и уровнем ХС ЛВП < 0,8 ммоль/л к терапии статинами рекомендуется добавить фенофибрат	IIb	C

Примечание: ХС ЛВП – липопротеиды высокой плотности; СД – сахарный диабет.

Таблица 16. Голландские диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Критерий	Баллы
1. Наследственный анамнез	
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие ССЗ или уровень ХС ЛНП выше 95-й перцентили у ближайшего родственника	1
Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ХС ЛНП выше 95-й перцентили у детей младше 18 лет	2
2. Персональный анамнез	
Раннее развитие ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических артерий (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	1
3. Физикальное обследование^a	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы <45 лет	4
4. Уровень ХС ЛНП	
>8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
5,0–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,9 ммоль/л	1
5. Анализ ДНК	
Функциональная мутация генов LDLR, APOB или PCSK9	8
Диагноз ставится на основании суммы баллов: «определенная» СГХС – >8 баллов	
«предположительная» СГХС – 6–8 баллов «возможная» СГХС – 3–5 баллов	

Примечание: ^a Исключают друг друга (т. е. максимум 6 баллов). ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности LDLR – рецептор к липопротеидам низкой плотности, APOB – апоБ, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кекси- нового типа 9, СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

Таблица 17. Рекомендации по выявлению и лечению гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ССЗ у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 лет, при наличии в семье случаев раннего развития ССЗ, сухожильных ксантом или у пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП (у взрослых > 5 ммоль/л, у детей > 4 ммоль/л)	I	C
Рекомендуется подтверждать диагноз клиническими критериями или, по возможности, результатами генетического анализа	I	C
При выявлении гетерозиготной СГХС показано проведение обследования других членов семьи (каскадный скрининг)	I	C
Использовать статины в высоких дозах при недостаточном эффекте в комбинации с эзетимибом	I	C
Целевым уровнем ХС ЛНП является < 2,5 ммоль/л или, при наличии ССЗ, < 1,5 ммоль/л. При недостижении целевого уровня ХС ЛНП с помощью монотерапии следует прибегнуть к комбинированной терапии гиполипидемическими препаратами в максимально переносимых дозах	IIa	C
Лечение ингибиторами PCSK9 следует начинать у пациентов с СГХС и ССЗ при наличии у них дополнительных ФР, таких как отягощенный семейный анамнез, высокий уровень Лп(а), непереносимость статинов	IIa	C
У детей с подозрением на СГХС рекомендуется определение концентрации общего холестерина и ХС ЛНП с 5 лет	I	C
Дети с СГХС должны соблюдать соответствующую диету и получать терапию статинами начиная с 8–10-летнего возраста	IIa	C

Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ФР – факторы риска.

целевых уровней ХС ЛНП должен дополнительно назначаться эзетимиб 10 мг и/или ингибитор PCSK9 (эволокумаб 140 мг подкожно каждые 2 недели или 420 мг один раз в месяц или алирокумаб 75/150 мг подкожно каждые 2 недели).

Медикаментозное лечение детей с СГХС

Целью терапии у детей в возрасте 8–10 лет является достижение уровня ХС ЛНП <4,0 ммоль/л, у детей старше 10 лет <3,5 ммоль/л. У мальчиков и девочек целевые уровни ХС ЛНП не различаются. После коррекции диеты и уровня физической активности, если уровень ХС ЛНП остается выше рекомендованных целевых значений по данным двух последовательных измерений, назначаются статины в низких дозах. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения детей статинами. При гетерозиготной СГХС медикаментозную терапию следует начинать с 8 лет. При гомозиготной СГХС лечение должно быть назначено в более раннем возрасте. Ведение детей с СГХС должно проводиться совместно педиатром и кардиологом.

Гомозиготная СГХС – заболевание, при котором уровень ХС ЛНП без лечения превышает

13 ммоль/л ввиду отсутствия или наличия минимального количества дефектных рецепторов к ЛНП и ССЗ развиваются в детском или юношеском возрасте.

Терапия начинается с назначения статинов в максимально переносимой дозе, при отсутствии желаемого эффекта к статинам добавляют эзетимиб и/или ингибиторы PCSK9 (эволокумаб у детей старше 12 лет 420 мг подкожно каждые 2 недели или один раз в месяц). В особо тяжелых случаях к медикаментозной терапии рекомендуется добавить экстракорпоральные методы очищения крови (иммуносорбция ЛНП или каскадная плазмофильтрация).

Терапевтический аферез (ЛНП-аферез)

Врачи направляют кандидатов на проведение ЛНП-афереза в медицинские учреждения, проводящие экстракорпоральные методы удаления ХС ЛНП.

ЛНП-аферез назначается пациентам, у которых после 6 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП.

Таблица 18. Основные наследственные (генетические) дислипидемии.

Дислипидемия	Дефект гена	Повышение липидов или липопротеидов	Клинические признаки	Встречаемость
Семейная гиперхолестеринемия	LDLR, PCSK9, APOB	ХС ЛНП	Ксантоматоз сухожилий, ранний атеросклероз	1/250 – гетерозиготная, 1/300 000 – гомозиготная
Семейная гиперхиломикронемия	LPL, APOC2	Хиломикроны	Эруптивные ксантомы, гепатоспленомегалия, панкреатиты	1/1 000 000
Наследственный дефицит печеночной липазы	Печеночная липаза	Ремнанты ЛОНП (ЛПП)	Ранний атеросклероз, панкреатиты	1/10 000
Бета-цитостеролемия	APOE	Хиломикроны, ремнанты ЛОНП	Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы, периферический атеросклероз	1/1 000 000
Семейная дисбеталипопротеинемия	APOE	Хиломикроны, ремнанты ЛОНП	Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы, периферический атеросклероз	1/10 000
Семейная комбинированная гиперлипидемия	Модифицирующие гены	ХС ЛНП, ЛОНП	–	1/200
Болезнь Tangier, семейная гипо-альфа-липопротеинемия	ABCA-1	Снижение ХС ЛВП	Гепатоспленомегалия, увеличение небных миндалин, ИБС	1/1 000 000

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХС ЛПП – холестерин липопротеидов промежуточной плотности ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 19. Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии

Рекомендации	Класс	Уровень
Гомозиготная форма СГХС – абсолютное показание	I	C
Гетерозиготная форма СГХС – тяжелое течение. Недостаточный эффект от медикаментозной терапии; непереносимость лекарственных препаратов	I	C
Другие формы ГХС, рефрактерные к максимальной медикаментозной терапии у больных с ИБС	IIa	C
Гиперлипопротеидемия(а) (> 60 мг/дл) у больных с ИБС, особенно в сочетании с рефрактерной к терапии ГХС	IIa	C
Рефрактерная к терапии ГХС у больных, перенесших реваскуляризацию, с целью предотвращения рестенозов и окклюзий шунтов и стентов	IIa	C
Рефрактерная дислипидемия у беременных с высоким риском осложнений, особенно с наследственной формой дислипидемии, гипер Лп(а), выраженной гипервязкостью крови	IIb	C

Примечание: процедуры ЛНП-афереза проводятся только в специализированных отделениях больниц и клиник.

Помимо этого, ЛНП-аферез проводится по следующим показаниям: гомозиготная СГХС и ХС ЛНП >7,8 ммоль/л, или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП >7,8 ммоль/л + 1 дополнительный фактор

сердечно-сосудистого риска, или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП > 5,0 ммоль/л + 2 фактора риска или уровень липопротеида(а) > 50 мг/дл; гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП >4,1 ммоль/л у лиц

очень высокого риска; СГХС при отмене гиполипидемической терапии в связи с беременностью при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений.

Аферез проводится еженедельно или 1 раз в две недели. Во время процедуры из плазмы крови пациента удаляется до 80% ХС ЛНП, при этом концентрация ХС ЛНП в плазме крови пациента в зависимости от объема обработанной плазмы снижается на 70–80%. В настоящее время существует ряд методов афереза ХС ЛНП: каскадная плазмодифiltrация, гепарин-преципитация ЛНП, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммунсорбция ЛНП.

5.2.2. Женщины

Для первичной профилактики ИБС у женщин из группы высокого риска рекомендуется на-

значение статинов. Статины с целью вторичной профилактики назначают женщинам по тем же показаниям, что и мужчинам. Применение гиполипидемических препаратов противопоказано при планировании и во время беременности и в период грудного вскармливания.

- Женщины репродуктивного возраста:
- во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции;
 - женщины с СГХС должны получить консультацию перед беременностью и инструкции по отмене гиполипидемических средств не позднее чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания;
 - в случае незапланированной беременности женщина с СГХС должна незамедлительно

5.2.3. Пожилые

Таблица 20. Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов пожилого возраста

Рекомендации	Класс	Уровень
Статины показаны пациентам пожилого возраста с ССЗ	I	A
Терапию рекомендуется начинать с низких доз, титруя ее до достижения целевого уровня ХС ЛНП	IIa	C
Назначение статинов может быть рассмотрено у пожилых пациентов, не страдающих ССЗ, но при наличии у них ФР (АГ, курение, СД и дислипидемия)	IIa	B

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ФР – факторы риска; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом;

- в связи с результатами нескольких пилотных клинических исследований о негативном влиянии статинов на фертильную функцию у мужчин можно рекомендовать пациенту

с СГХС воздержаться от приема статинов на период планируемого зачатия.

5.2.4. Сахарный диабет

Дислипидемия при сахарном диабете и метаболическом синдроме представляет собой комплекс нарушений метаболизма липидов

Таблица 21. Рекомендации по лечению дислипидемии у больных сахарным диабетом

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем больным СД 1-го типа с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется назначить один из статинов с целью снизить уровень ХС ЛНП как минимум на 50%. При отсутствии ожидаемого эффекта показана комбинированная терапия с эзетимибом или фенофибратом	I	C
У пациентов с СД 2-го типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте >40 лет без ССЗ, но с наличием других ФР или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС ЛНП <1,5 ммоль/л	I	B
У пациентов с СД 2-го типа без других ФР основной целью гиполипидемической терапии является достижение уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л	I	B

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ФР – факторы риска; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет, хроническая болезнь почек.

Таблица 21. Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов, которым планируется выполнение чрескожного коронарного вмешательства

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется начать или продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации у всех пациентов с ОКС	I	
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается при максимально переносимой дозе статинов, следует присоединить эзетимиб	Ila	C
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается при максимально переносимой дозе статинов и/или эзетимиба, можно рассматривать ингибиторы PCSK9 в качестве третьего компонента к гиполипидемической терапии или отдельно, или в сочетании с эзетимибом у пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к приему статинов	Ila	B
Уровень липидов должен быть пересмотрен через 4–6 недель от начала клинических проявлений ОКС, чтобы определить, достигнуты ли целевые уровни ХС ЛНП < 1,5 ммоль/л или снижены по меньшей мере на 50%, если исходные значения от 1,5 до 3,5 ммоль/л	Ila	B
Перед ЧКВ, при отсутствии противопоказаний, следует назначить аторвастатин или розувастатин в дозе 80, 40 мг соответственно, с последующим переходом на дозы, обеспечивающие поддержание целевого уровня ХС ЛНП	Ila	

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

и липопротеидов, включая повышение уровня ТГ натощак и после приема пищи, а также низкий уровень ХС ЛВП. Увеличение окружности талии и повышенный уровень ТГ являются простыми признаками, позволяющими выделить пациентов с метаболическим синдромом из группы высокого риска. Атерогенная дислипидемия является одним из основных ФР развития ССЗ у больных сахарным диабетом 2-ого типа (табл. 21).

5.2.5. ОКС и ЧКВ

5.2.6. Гиперлипидемия и артериальная гипертония

Коррекция дислипидемии и дальнейшее поддержание показателей липидного профиля на целевом уровне в течение всей жизни является одним из основных направлений в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Повышенное АД также является одним из главных факторов риска развития инсульта и ИБС, заболеваний периферических сосудов, а также почечной недостаточности.

По данным эпидемиологических исследований, сочетание гиперлипидемии и АГ в клинической практике достигает 70%. Согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с АГ назначение терапии статинами необходимо пациентам как с высоким, так и с умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений. Принимая во внимание низкую приверженность к терапии статинами в клинической практике, широкое использование

комбинированных препаратов, направленных на одновременную коррекцию гиперлипидемии и артериальной гипертензии (например, комбинация дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина и аторвастатина) является целесообразным. В настоящее время может быть использована единственная в мире тройная фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина. Использование данной комбинации позволит не только повысить приверженность к терапии статинами, но и значительно повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

6. Контроль за эффективностью и переносимостью гиполипидемической терапии

7. Заключение

Причиной большинства сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз. Повлиять на развитие и течение этих заболеваний нельзя, не воздействуя на основное их патогенетическое звено – дислипидемию. За последние годы в диагностике и терапии атеросклероза достигнуты значительные успехи. Усовершенствованы биохимические, инструментальные и генетические методы диагностики. Настоящий прорыв произошел в разработке принципиально новых лекарственных средств на основе моноклональных антител, генно-инженерных конструкций. Эти препараты обещают внести вклад в снижение сердечно-сосудистой

Таблица 23. Рекомендации по контролю уровня липидов и параметров безопасности у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты

Критерий
Как часто следует контролировать уровень липидов? Перед началом гиполипидемической терапии следует как минимум дважды выполнить анализ с интервалом 1–2 нед., за исключением состояний, требующих немедленного назначения лекарственных препаратов, например ОКС, или у пациентов очень высокого риска
Как часто следует определять уровень липидов после начала лечения? Через 8 (±4) недель после начала приема лекарств Через 8 (±4) недель после изменения режима терапии до достижения целевых значений липидов
Как часто следует проверять уровень холестерина или липидов после достижения пациентом целевого или оптимального уровня холестерина? Один раз в 6 месяцев
Как часто следует контролировать уровень АЛТ/АСТ у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? Перед началом лечения Через 4–12 недель после начала или изменения лекарственной терапии После подбора адекватной терапии рутинный контроль АЛТ/АСТ не рекомендован
Что делать в случае повышения уровня АЛТ/АСТ у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? Если уровень ферментов не превышает 3 ВГН: продолжать лечение; повторно проверить уровень ферментов через 4–6 недель Если уровень ферментов превышает 3 ВГН: прием статинов следует прекратить или снизить дозу препаратов, повторно проверив уровень ферментов через 4–6 недель; после возвращения уровня АЛТ к норме вернуться к прежнему режиму лечения; если уровень АЛТ остается повышенным, проверить другие возможные причины
Как часто следует контролировать уровень креатинфосфокиназы (КФК) у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? Перед началом лечения: до назначения препарата; если уровень КФК > 4 ВГН, лечение нельзя начинать, анализ следует повторить Контроль В проведении рутинного контроля уровня КФК нет необходимости Уровень КФК следует проверить при появлении у пациента миалгии. Следует проявить особую осторожность в отношении возможности развития миопатии и повышения уровня КФК при лечении пациентов из групп риска: возраст > 80 лет, субтильность, прием нескольких препаратов, злоупотребление алкоголем, высокая физическая активность, генетические факторы, заболевания скелетной мускулатуры
Что делать в случае повышения уровня КФК у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? Если уровень КФК > 10 ВГН: прекратить лечение, проверить функцию почек и проводить анализ каждые 2 недели Если уровень КФК < 10 ВГН: при отсутствии симптомов продолжить гиполипидемическую терапию под контролем уровня КФК
Если уровень КФК < 10 ВГН: при наличии клинических симптомов прекратить прием статинов и контролировать уровень КФК до нормализации, после чего продолжить терапию статинами в более низкой дозе Оценить вероятность транзиторного повышения уровня КФК в связи с другими причинами, например, физической нагрузкой Если уровень КФК остается повышенным, оценить вероятность миопатии Рассмотреть возможность комбинированной терапии или альтернативного препарата, если уровень КФК < 4 ВГН: при отсутствии какой-либо симптоматики лечение следует продолжить (пациентов следует предупредить о необходимости без промедления сообщать о появлении каких-либо симптомов; уровень КФК следует определять регулярно); при наличии симптомов миалгии (миопатии) необходимо регулярно проверять уровень КФК; если симптомы сохраняются, прервать терапию статинами и оценить симптомы через 6 недель; пересмотреть показания для лечения статинами; рассмотреть возможность продолжения лечения тем же или другим статином; рассмотреть возможность низкодозовой терапии статинами, режим приема через день или 1–2 раза в неделю или комбинированную терапию

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы, КФК – креатинфосфокиназа, ОКС – острый коронарный синдром.

заболеваемости и смертности, которые в России сохраняются высокими.

Основная проблема в лечении заболеваний, вызванных атеросклерозом, состоит в том, что чаще всего лечение начинают только при появлении клинических симптомов. В частности, коррекция основных факторов риска начинается лишь при манифестации стенокардии или остром коронарном синдроме, в то же время пациенты с начальным атеросклерозом коронарных, сонных, артерий нижних конечностей во многих случаях

остаются не дообследованными и не получают рекомендаций по изменению образа жизни и приему необходимых препаратов.

Вот почему проблема выявления, профилактики и лечения атеросклероза остается крайне актуальной. Авторы надеются, что изложенные в настоящем руководстве рекомендации окажут существенную помощь кардиологам, врачам общей практики и другим специалистам в рациональной диагностике, профилактике и терапии заболеваний атеросклеротического генеза.

Список литературы

1. Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Balakhonova TV, Boytsov SA, Bubnova MG, Galyavich AS, Gratsiansky NA, Gurevich V.S., Denisenko AD, Drapkina OM, Ezbov MV, Eregin S.Ya., Karpov RS, Karpov Yu.A., Kobalava Zb.D., Koziołova N.A., Konovalov GA, Konstantinov VO, Kukbarchuk VV, Lyakishev AA, Martynov AI, Misblanov V.Yu., Nebieridze DV, Nikitin Yu.P., Oinotkinova O.Sb., Perova NV, Pokrovsky SN, Rogoza AN, Sergienko IV, Simerzin VV, Smolenskaya OG, Susekov AV, Titov V.N., Chazova IE, Shalaev SV, Sbcherbakova M.Yu. Working group: Kukbarchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, Sergienko IV, Semenova AE, Gornyakova NB, Solovyeva E.Yu., Zubareva M.Yu. Russian recommendations. Revision V. Russian Cardiology Journal. 2012; 5 (97): 1-32. Russian (Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Галевич А.С., Грацианский Н.А., Гуревич В.С., Денисенко А.Д., Драпкина О.М., Езов М.В., Ерегин С.Я., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Мартынов А.И., Мишланов В.Ю., Небиеридзе Д.В., Никитин Ю.П., Ойноткинова О.Ш., Перова Н.В., Покровский С.Н., Рогоза А.Н., Сергиенко И.В., Симерзин В.В., Смоленская О.Г., Сусеков А.В., Титов В.Н., Чазова И.Е., Шалаев С.В., Щербаклова М.Ю. Рабочая группа: Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Сусеков А.В., Сергиенко И.В., Семенова А.Е., Горнякова Н.Б., Соловьева Е.Ю., Зубарева М.Ю. Российские рекомендации V пересмотра. Российский кардиологический журнал. 2012;5(97):1-32).
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner J, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Russian Journal of Cardiology. 2017;5(145):7-77. DOI:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77. (Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(5):7-77. Российский кардиологический журнал 2017;5(145):7-77. DOI:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.).
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Luchin ML, Lullgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81.
4. Ezbov MV, Sergienko IV, Rozbkova TV, Kukbarchuk VV, Konovalov GA, Bazhan SS, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Sbcherbakova M.Yu. Leont'eva IV, Voevoda MI, Sbaпoshnik I.I. Russian recommendations on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2016;4(25):21-9. Russian (Езов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.В., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Бажан С.С., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Щербаклова М.Ю., Леонтьева И.В., Воевода М.И., Шапошник И.И. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):21-9).

Роль аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в свете современных рекомендаций

И.А. Алексеева, И.В. Сергиенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности высокоинтенсивной терапии аторвастатином во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, с учетом обновленных международных и российских рекомендаций.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, статины, аторвастатин, высокоинтенсивная терапия статинами, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

Atorvastatin in secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of modern recommendations

I.A. Alekseeva, I.V. Sergienko

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia.

Abstract

The article discusses effectiveness and safety of high-intensity therapy with atorvastatin in secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of updated modern recommendations.

Keywords: cardiovascular risk, statins, atorvastatin, high-intensity statin therapy, cardiovascular diseases, coronary heart disease.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза являются главной причиной смерти в мире. Наиболее значимые из них – ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, атеросклероз периферических артерий, как основная причина более чем 4 миллионов смертей ежегодно в странах Европы [1]. В России, по данным Роскомстата, начиная с 2003г. по настоящее время, отмечается тенденция к снижению смертности от ССЗ, составляя в 2014 г. 653,7 случаев на 100 тысяч населения. К сожалению, необходимо признать, что по этому показателю мы существенно отстаем от развитых стран мирового сообщества, где в среднем он составляет 150–200 человек на 100 тысяч населения [2].

Определение риска

Выявление факторов риска (ФР) ССЗ играет огромную роль. Все рекомендации по снижению риска ССЗ включают в себя обязательную оценку риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Предложено множество способов оценки сердечно-сосудистого риска (системы PROCAM, ASSIGN, Q-Risk и пр.).

В европейских и российских рекомендациях расчет риска производится на основании шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation – систематическая оценка коронарного риска). Шкала рассчитывает риск развития фатального сердечно-сосудистого события в процентах в течение ближайших 10 лет у конкретного больного. Шкала SCORE, основанная на данных обследования европейской популяции, позволяет адаптироваться для оценки риска в странах с высоким (в т.ч. России) и низким риском ССЗ.

Также, в более поздних версиях рекомендаций, возможности системы SCORE в оценке риска ССО существенно расширяются, включая, наряду с прежними параметрами, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), а также возможность рассчитать величину относительного сердечно-сосудистого риска у лиц моложе 40 лет, с низким абсолютным риском по шкале SCORE.

К другим широко применяемым моделям оценки риска относятся – Pooled Cohort Equation (Объединенное когортное соотношение), предложенное экспертами ACC/АНА в 2013г., и QRISK[®]2, используемая экспертами Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE).

По мнению европейских и российских экспертов, необходимо отметить, что пациентов:

- с документированным ССЗ (в т.ч. с инфарктом миокарда (ИМ), инсультом),
- сахарным диабетом (СД) 2 типа или 1 типа с микроальбуминурией,
- большим числом индивидуальных факторов риска,
- семейной гиперлипидемией,
- хронической болезнью почек (ХБП),

автоматически относят к высокому или очень высокому риску ССЗ, диктуя необходимость применения срочных мер по снижению риска ССО [2,3]. Из модифицируемых ФР серьезную проблему составляет дислипидемия (ДЛП).

Дислипидемия

Дислипидемия, в частности, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), является ведущим фактором риска развития ССЗ. Рекомендации американских экспертов ACC/АНА, по лечению ДЛП, вышедшие в 2013г., рекомендации экспертов Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании от 2014г. (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), и, наконец, рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) по лечению дислипидемии от 2016г., отражают современные достижения в выявлении, лечении и профилактике атеросклероза. Отечественные рекомендации, основанные на европейских рекомендациях ESC/EAS от 2011г. (V пересмотр, 2012г.), в настоящий момент находятся в стадии пересмотра, в соответствии с последними международными обновлениями [4]. Во всех рекомендациях подчеркивается важность и необходимость снижения уровня ХС ЛПНП как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ.

Роль статинов

Сточкзрения доказательной медицины и согласного международным и российским рекомендациям

по лечению ДЛП, основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС ЛПНП, эффективных для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений, а также позволяющих затормозить прогрессирование атеросклероза, являются ингибиторы ГМГ – КоА-редуктазы – статины. В настоящий момент именно статины являются наиболее эффективными и широко назначаемыми в мире гиполипидемическими препаратами. Группа статинов включает в себя множество гетерогенных препаратов с различными свойствами. Статины обладают как липидными, так и другими (плейотропными) эффектами. Важнейшие липидные эффекты – снижение уровня ХС ЛПНП крови (на 25–50%), повышение уровня ХС ЛВП (8–10%), снижение уровня триглицеридов (10–15%) [2–4]. Вместе с тем, проблемой назначения препаратов в мире, и, особенно, в России, является или полный отказ клинициста от терапии статинами, по возможным соображениям безопасности, или назначение в неадекватно низких дозах, или дальнейшая отмена препарата под любым предлогом, не говоря уже о назначении высокоинтенсивной терапии статинами. Данная статья направлена как на подтверждение концепции высокоинтенсивной терапии статинами, так и на возможное преодоление «страха» клиницистов перед возможными побочными эффектами препаратов.

За последние десятилетия проведено много рандомизированных клинических исследований со статинами. В этих исследованиях, длившихся не менее 5 лет, принимали участие свыше 100 000 пациентов. Была доказана эффективность различных статинов: в первичной и вторичной профилактике ИБС, при остром коронарном синдроме (ОКС), при стабильной стенокардии, в том числе и у больных старше 70 лет, при других заболеваниях, сочетающихся с развитием атеросклероза (артериальной гипертензии, сахарном диабете и др.). По их результатам было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня холестерина крови. Наиболее известными являются исследования: – по вторичной профилактике: 4S, LIPID, HPS, ASCOT-LLA, CARDS, PROVE –IT - TIMI 22 и др. [4]. В мета-анализе Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaboration, включившем более чем 170 000 пациентов, был сделан вывод о том, что более интенсивная терапия статинами, в отличие от низкоинтенсивной, приводит к снижению на 15% основных сердечно-сосудистых событий и снижению смертности от всех причин на 10%, при снижении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л [5].

В настоящий момент в России зарегистрировано 7 статинов: аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин и флувастатин, что затрудняет выбор оптимального препарата для практического врача. В соответствии с европейским и американскими рекомендациями, в группе очень высокого риска ССО необходимо стремиться к снижению уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л,

Таблица 1. Группировка статинов, в зависимости от степени снижения ХС ЛПНП (по Law MR, Wald NJ, Rudnicka (2003))

Доза, мг/сут	% снижения ХС ЛПНП				
	5	10	20	40	80
флувастатин	-	-	21%	27%	33%
правастатин	-	20%	24%	29%	33%
симвастатин	-	27%	32%	37%	42%
аторвастатин	-	37%	43%	49%	55%
розувастатин	38%	43%	48%	53%	–

Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; 1 – назначение препарата в дозировке 80 мг не рекомендуется в связи с высоким риском развития миопатии; 20–30% – низкоинтенсивные; 31–40% – умеренно-интенсивные; свыше 40% – высокоинтенсивные статины.

Таблица 2. Определение интенсивности терапии статинами (по Stone et al., 2013)

Высокоинтенсивная	Умеренно-интенсивная	Низкоинтенсивная
Дневная доза, снижающая ХС ЛПНП в среднем на ≥50%	Дневная доза, снижающая ХС ЛПНП в среднем на 30–50%	Дневная доза, снижающая ХС ЛПНП в среднем до 30%
Аторвастатин (40)–80 мг	Аторвастатин 10 (20) мг	Симвастатин 10 мг
Розувастатин 20 (40) мг	Розувастатин (5) 10 мг	Правастатин 10–20 мг
	Симвастатин 20-40 мг	Ловастатин 20 мг
	Правастатин 40 (80) мг	Флувастатин 20–40 мг
	Ловастатин 40 мг	Питавастатин 1 мг
	Флувастатин XL 80 мг	
	Флувастатин 40 мг – 2 раза/сутки	
	Питавастатин 2–4 мг	

Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

или снизить ХС ЛПНП более чем на 50% от исходного уровня [3, 6]. Для пациентов с высоким риском ССО целью является уровень ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, или снижение на 50% от исходного уровня. Пациенты очень высокого риска ССО должны получать высокоинтенсивную терапию статинами. К таким препаратам относятся аторвастатин и розувастатин в дозировках 40–80 мг и 20–40 мг/сут., соответственно (таблица 1, 2) [3, 6, 7]. Международные эксперты указывают на примерно равную эффективность двух этих статинов для коррекции ДЛП, вместе с тем, максимальная доказательная база по профилактике сердечно-сосудистых осложнений получена в исследованиях с использованием аторвастатина.

Аторвастатин (Липримар® (Pfizer)) во вторичной профилактике ССЗ

Аторвастатин – синтетический препарат из группы статинов, который является липофильным веществом, метаболизируется при участии фермента СYP3A4 системы цитохрома P450 и выводится, большей частью, печенью. На сегодняшний день именно аторвастатин обладает наибольшей доказательной базой в отношении клинических исходов у больных с различной локализацией атеросклероза. Влияние аторвастатина на сердечно-сосудистую патологию было изучено в основном на оригинальном препарате (Липримар® (Pfizer)) в многочисленных рандомизированных исследованиях, таких как GREACE, PROVE –IT -TIMI 22, MIRACL, SPARCL, TNT,

ARMYDA и другие [8–16]. Многоцентровые рандомизированные клинические исследования у различных категорий больных с аторвастатином в дозах 10 и 80 мг/сут. сыграли огромную роль в формировании и развитии международных рекомендаций по профилактике ССО и лечению атеросклероза. Оценка эффективности высоких доз аторвастатина (80 мг), а также непосредственное сопоставление низких и высоких доз аторвастатина (10 мг и 80 мг) стало задачей целого ряда исследований.

Так, в исследовании GREACE оценивалась эффективность аторвастатина в возрастающих дозировках от 10 до 80 мг/сут. у больных ИБС в течение 2-х лет наблюдения. Прием препарата даже в относительно небольшой дозе, (в среднем 24 мг/сут.), приводил к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности на 43% ($p=0,002$), и 47% ($p=0,0017$), соответственно, и снижению частоты ССО (ИМ, нестабильная стенокардия, реваскуляризация), на 54% ($p<0,0001$). Частота мозговых инсультов при этом снизилась на 47% ($p=0,034$), по сравнению с плацебо [8].

Наиболее доказанным подходом для вторичной профилактики ССО в настоящее время является применение максимальных доз статинов. В исследовании TNT (Treating to New Targets) сравнивали эффективность аторвастатина в минимальной (10 мг) и максимальной (80 мг) дозировках у больных коронарным атеросклерозом. Через 4,9 лет первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, мозговой инсульт) наблюдалась у 10,9% больных, принимавших 10 мг аторвастатина, и у 8,7% больных, принимавших 80 мг препарата ($p<0,001$). В целом снижение риска между двумя режимами приема аторвастатина по сердечно-сосудистым осложнениям составило 20%, а по цереброваскулярным – 23%, демонстрируя эффективность приема аторвастатина в максимальной дозировке – 80 мг [9].

Также, в исследовании MIRACL, была продемонстрирована эффективность аторвастатина в дозе 80 мг/сут. у пациентов крайне высокого риска ССО – с острым коронарным синдромом (ОКС). Результаты показали, что осложнения ОКС, включавшие смерть, ИМ и повторную ишемию миокарда в группе аторвастатина выявлялись у 14,8% пациентов против 17,4% в группе плацебо ($p=0,048$). При этом, по сравнению с плацебо, аторвастатин снижал частоту повторной ишемии миокарда на 26,2% (6,2 против 8,4%; $p=0,02$), а риск мозгового инсульта на 50% (0,78 против 1,55%, соответственно; $p=0,04$) (10). Аналогичные результаты были получены у другой категории пациентов крайне высокого риска ССО – перенесших мозговой инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Так, в исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) было показано, что агрессивное снижение уровня ХС ЛПНП крови с помощью аторвастатина в дозе 80 мг у пациентов без ИБС, недавно

перенесших мозговой инсульт/ТИА, по сравнению с плацебо, приводило к достоверному снижению частоты как коронарных, так и церебральных событий. При этом снижение церебральных рисков составило 16%, а коронарных – 20%. Тем самым было продемонстрировано эффективность высоких доз аторвастатина в профилактике повторного ишемического инсульта [11, 12].

Высокая эффективность применения аторвастатина при выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов как со стабильной ИБС, так и с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST, была продемонстрирована в различных исследованиях ARMYDA. Так, в исследовании ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) применение аторвастатина в дозе 40 мг/сут. за 7 дней до планового ЧКВ, приводило к уменьшению частоты перипроцедурного ИМ (5% против 18% соответственно, по сравнению с плацебо, $p=0,025$) [13]. Далее, в исследовании ARMYDA-ACS у больных с ОКС без подъема сегмента ST, применение аторвастатина – (80 мг за 12 часов до ЧКВ с последующей дозой 40 мг непосредственно перед процедурой) приводило к снижению как перипроцедурных, так и осложнений в течение 30 дней, по сравнению с группой плацебо. Применение аторвастатина («предлечение» аторвастатином) сопровождалось уменьшением риска основных неблагоприятных сердечных событий в течение 30 дней на 88% ($p=0,004$) [14]. В исследовании ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) у пациентов со стабильной стенокардией или ОКС без подъема сегмента ST, длительно находившихся на постоянной терапии статинами и продолжавших ее, назначение 80 мг аторвастатина за 12 часов и 40 мг за 2 часа до ЧКВ приводило к достоверному снижению осложнений (коронарная смерть, инфаркт миокарда) на 50% в течение 30 дней после вмешательства, по сравнению с плацебо [15, 16].

Выступая как фактор дополнительного снижения риска ССО при выполнении ЧКВ у больных ИБС, агрессивная терапия аторвастатином, вместе с тем, при определенных обстоятельствах может отсрочивать, иногда, заменять эндоваскулярное лечение. Так, в клиническом исследовании AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment), включившем в себя пациентов со стабильной ИБС и ДЛП, которым было рекомендовано плановое проведение ЧКВ, изучали влияние агрессивной медикаментозной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут., на частоту ишемических событий, по сравнению с эндоваскулярным лечением. В исследовании было включено 341 больных, 164 из них было рандомизировано в группу медикаментозного лечения аторвастатином 80 мг/сут. В другой группе 177 больным была выполнена ЧКВ с дальнейшим назначением стандартного лечения. Период наблюдения за пациентами составил 18 месяцев. В группе

высокоинтенсивной терапии аторвастатином регистрировалось снижение уровня ХС ЛПНП на 46% от исходного, в отличие от группы с ЧКВ, в которой оно составило лишь 18%. Частота побочных эффектов в группах была схожей. Через 18 месяцев частота ишемических явлений оказалась на 36% ниже в группе аторвастатина 80 мг, чем в группе ЧКВ+стандартная терапия. Исследование AVERT показало, что агрессивная липидснижающая терапия аторвастатином в дозе 80 мг в течение 18 мес. сопровождается уменьшением риска ишемических событий и, по крайней мере, также эффективна, как коронарная ангиопластика на фоне стандартной медикаментозной терапии и может служить, в определенной мере, альтернативой эндоваскулярному вмешательству [17]. Таким образом, было показано, что применение высоких дозировок аторвастатина у различных категорий больных, с целью вторичной профилактики ССЗ, приводит к дополнительному снижению риска ССО у пациентов крайне высокого риска, а иногда и может служить альтернативой эндоваскулярному лечению.

Безопасность аторвастатина

Явления непереносимости или невозможность в той или иной мере продолжать прием статинов отмечаются приблизительно у 5–10% лиц, принимающих статины [18]. К наиболее значимым побочным эффектам относятся миалгии/миопатии, повышение уровня печеночных ферментов, увеличение риска развития диабета.

Клиницисты зачастую воздерживаются от применения высоких доз аторвастатина, мотивируя возможными осложнениями статинотерапии. Однако было показано, что аторвастатин безопасен во всем диапазоне разрешенных доз [19]. При этом следует особенно отметить хорошую переносимость аторвастатина как при применении стандартных дозировок, так и высоких (до 80 мг/сут.). Результаты клинических испытаний аторвастатина показывают, что при его применении уровень общего холестерина снижается в среднем на 46%, а холестерина ЛПНП на 55% (по данным некоторых исследований – до 61%). Аторвастатин обеспечивает также снижение уровня триглицеридов на 23–45%. Аторвастатин достоверно реже других статинов вызывает нежелательные явления, по видимому, за счет своей липофильности, способности проникать в кардиомиоциты, а также элиминации преимущественно печенью.

Три крупных исследования (IDEAL, TNT, PROVE IT-TIMI- 22) с применением высоких доз аторвастатина у пациентов с ИБС и ОКС, в которых было достигнуто и поддерживалось на протяжении длительного времени выраженное снижение ХС ЛПНП, дали огромный материал для характеристики безопасности данного препарата [9, 20, 21]. Так, в исследовании TNT, единственным отличием групп больных, в которых проводилось агрессивное гиполипидемическое

лечение аторвастатином 80 мг/сут., была несколько большая частота случаев повышения активности печеночных ферментов 1,2% (80 мг аторвастатина) против 0,2% (10 мг аторвастатина), ($p<0,001$). Группы не различались ни по частоте миалгии, ни по частоте рабдомиолиза.

С. Newman et al., по данным 49 завершённых клинических исследований в 2006 г. опубликовали результаты ретроспективного анализа безопасности лечения аторвастатином в дозах 10–80 мг/сут. у 14 236 лиц с дислипидемией, принимавших препарат в среднем от 2-х недель до 52 месяцев. В исследовании сравнивалась безопасность аторвастатина 10 мг (7258 пациентов), аторвастатина 80 мг (4798 больных) и плацебо (2180 пациентов). Анализ частоты серьезных и несерьезных побочных эффектов (ПЭ), обусловленных лечением включал, в первую очередь, оценку нарушения функции печени, почек, изменений в скелетно-мышечной системе; лабораторные отклонения – повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) >10 раз от верхней границы нормы (ВГН), уровня печеночных трансаминаз > чем в 3 раза от ВГН. Было отмечено, что частота побочных эффектов была сопоставимой во всех трех подгруппах. Частота отмены терапии вследствие ПЭ, обусловленных терапией, составила 2,4%, 1,8% и 1,2% больных, соответственно. Частота стойкого повышения трансаминаз, вне зависимости от дозировки аторвастатина, не отличалась от таковой, по сравнению с плацебо. Наиболее частым проявлением нарушений в скелетно-мышечной системе являлась миалгия, которая регистрировалась нечасто, и была сходной в обеих подгруппах, получавших лечение аторвастатином, вне зависимости от дозы (таблица 3) [22].

Далее, субанализ исследования GREACE показал, что из 880 больных с неалкогольной жировой болезнью печени, которые принимали аторвастатин (Липримар®), лишь менее 1% полностью прекратили прием препарата из-за развития ПЭ, связанных с поражением печени (повышение концентрации трансаминаз > 3 ВГН). Более того, в подгруппе больных с исходно повышенной концентрацией АСТ или АЛТ или гамма-глутамилтранспептидазы, которые принимали аторвастатин, на фоне его приема отмечено улучшение биохимических показателей функции печени. В течение 3 лет показатели функции печени нормализовались у 89% больных. Одновременно, риск развития ССО на фоне приема аторвастатина снизился на 68% [23]. Необходимо отметить, что повышение печеночных трансаминаз гораздо чаще вызвано другими причинами, чем прием статинов. На первом месте стоит неалкогольный стеатогепатит, за ним следуют вирусные гепатиты и алкогольная болезнь печени. В ряде исследований отмечено, что статины могут даже улучшить гистологию печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [24].

Таблица 3. Частота выявления побочных эффектов в зависимости от дозы аторвастатина (по С. Newman et al., 2006)

	Доза аторвастатина, мг/сут.		
	10	80	Плацебо
	n=7258	n=4798	n=2180
	n (%)	n (%)	n (%)
Пациенты с ≥1 ПЭ			
Все	3870 (53,3)	2285 (47,6)	768 (35,2)
Пациенты, получавшие лечение	983 (13,5)	699 (14,6)	270 (12,4)
Отмена аторвастатина вследствие ПЭ			
Все	251 (3,5)	136 (2,8)	51 (2,3)
Пациенты, получавшие лечение	171 (2,4)	84 (1,8)	27 (1,2)
Серьезные/нефатальные ПЭ			
Все	453 (6,2)	385 (8,0)	122 (5,6)
Обусловленные терапией	12 (0,2)	25 (0,5)	92 (4,2)
Миалгия			
Все	207 (2,9)	128 (2,7)	27 (1,2)
Обусловленные терапией	99 (1,4)	72 (1,5)	15 (0,7)
Серьезная	0	0	0
Альбинурия			
Все	8 (0,1)	2 (0,04)	0
Обусловленные терапией	0	0	0
Персистирующее повышение КФК >10xВГН	0	0	0
Персистирующее повышение АСТ или АЛТ >3xВГН	8 (0,1)	26 (0,6)	3 (0,2)

Примечание: ПЭ – побочный эффект, КФК – креатинфосфокиназа, ВГН – верхняя граница нормы, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Риск развития сахарного диабета

К сожалению, определенный риск развития сахарного диабета, вследствие приема статинов, есть. Мета-анализ Sattar et al., включивший более чем 90 тыс. пациентов, выявил 9% увеличение частоты возникновения СД на фоне терапии статинами. Другой мета-анализ, Preiss et al., показал увеличение риска СД при более интенсивной терапии статинами [25]. Waters et al. провели анализ частоты возникновения новых случаев сахарного диабета (НСД) и риска возникновения ССО у 15056 больных с ИБС без диабета, вошедших в исследования TNT и IDEAL. Факторы риска возникновения НСД были следующие:

- уровень глюкозы в крови натощак более 100 мг/дл (5,5 ммоль/л);

- уровень триглицеридов крови более 150 мг/дл (1,7 ммоль/л);
- индекс массы тела > 30 кг/м²;
- анамнез гипертонической болезни.

Авторы показали, что риск НСД в течение 5-ти лет наблюдения не увеличивался при применении аторвастатина 80 мг/сут., по сравнению с приемом умеренных доз аторвастатина у лиц с 0–1 факторами риска из 4. Однако среди лиц с 2–4 факторами риска частота НСД увеличилась на 24%, по сравнению со стандартной терапией. Тем не менее, в обеих группах терапия статинами ассоциировалась со значительным снижением риска ССО, с его наибольшим снижением именно в группе с наибольшими факторами риска развития сахарного диабета. Таким образом, было показано, что польза от терапии статинами и, в частности, аторвастатином, связанная

Таблица 4. Сравнение международных рекомендаций по лечению дислипидемии и снижению риска ССО (ACC/AHA, NICE, ESC/EAS)

	ACC/AHA, 2013	NICE, 2014	ESC/EAS, 2016
Оценка риска ССО и его стратификация			
СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКА	Pooled Cohort Equation (Объединенное когортное соотношение)	QRISK®2	Heart®Score
ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ	Терапия статинами	Аторвастатин	Терапия статинами
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ССЗ	Возраст от 21 до 75 лет: высокоинтенсивная терапия статинами (при наличии противопоказаний – умеренно-интенсивная) Аторвастатин 40 или 80 мг Старше 75 лет: умеренно-интенсивная терапия статинами	Аторвастатин 80 мг или применение максимально переносимой дозы	Целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л или снижение ХС ЛПНП ≥50%
НЕ СТАТИНОВАЯ ТЕРАПИЯ	При недостижении целевого снижения ХС ЛПНП или непереносимости статинов	Избегать применения фибратов, ниацина, секвестрантов желчных кислот и омега-3 жирных кислот	Комбинация при недостижении целевого снижения ХС ЛПНП
КОНТРОЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ	Исследование липидного профиля в динамике		
МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФР	Модификация образа жизни		

Примечание: ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ESC/EAS – European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society

Таблица 5. Рекомендации NICE, 2014 по терапии статинами с целью вторичной профилактики ССЗ

ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ С ЦЕЛЬЮ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ
<ul style="list-style-type: none"> • Начинать терапию статинами с приема аторвастатина 80 мг/сут. • Использование меньших дозировок аторвастатина возможно при риске потенцирования лекарственного взаимодействия, высоком риске побочных эффектов, а также, учитывая индивидуальные предпочтения пациента. • При непереносимости высокоинтенсивной терапии статинами показано применение максимально переносимой дозы статинов.

со снижением числа ССО, значительно превышает потенциальный риск, связанный с возникновением сахарного диабета [26].

Аторвастатин при хронической сердечной недостаточности

Различные статины по-разному проходят через мембрану кардиомиоцитов (ввиду липофильности

аторвастатина и гидрофильности другого активно применяемого в последние годы статина – розувастатина). Это объясняет более благоприятное влияние аторвастатина на миокард, в том числе, в отношении уменьшения риска развития сердечной недостаточности. На примере исследований при хронической сердечной недостаточности, как было показано в недавнем мета-анализе, отмечено снижение смертности и ССО на 50% при приме-

нении липофильных статинов (преимущественно аторвастатина), в сравнении с розувастатином [27].

Аторвастатин и хроническая болезнь почек

Нарушение функции почек у пациентов с ССЗ, СД отмечается достаточно часто и связано со значительным увеличением риска ССО и смерти. Даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска, который возрастает прямо пропорционально уровню снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3, 4]. Липидоснижающая терапия статинами оказывает и ренопротективное действие, проявляющееся у больных с хронической почечной недостаточностью сохранением СКФ и уменьшением протеинурии [28]. В исследованиях GREACE, TNT на фоне терапии липофильным аторвастатином отмечено повышение клиренса креатинина и СКФ [8, 9]. Именно прием аторвастатина достоверно уменьшал протеинурию на 15% у лиц с СД (PLANET I), также как и у лиц без СД (PLANET II) уменьшал протеинурию и альбуминурию в среднем более чем на 20%, в отличие от пациентов, принимавших розувастатин [29]. Необходимо отметить, что при ХБП более выраженной стадии (3–5 ст.), более безопасным является использование статинов с преимущественно печеночным путем элиминации и применение более низких доз препарата. Так, в частности, предупреждение ССО у подобных пациентов было продемонстрировано для аторвастатина 20 мг [30]. Пациентам с ХБП с целью вторичной профилактики ССЗ показан прием аторвастатина 20 мг/сут., причем при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² возможно увеличение дозы препарата [7].

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно оснований считать аторвастатин препаратом выбора в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, способного отвечать требованиям сегодняшнего дня – осуществление высокоинтенсивной терапии статинами у па-

циентов высокого риска с минимумом побочных эффектов или их обратимостью.

Сравнение международных рекомендаций по лечению дислипидемии и снижению риска ССО

При сравнении современных международных рекомендаций по лечению ДЛП и снижению риска ССО необходимо отметить общую тенденцию к более агрессивному снижению ХС ЛПНП у пациентов высокого риска. Именно терапия статинами рассматривается в качестве терапии первой линии у подобных больных, которую необходимо начинать, не откладывая на коррекцию модифицируемых факторов риска (таблица 4).

Более того, согласно обновленным рекомендациям NICE от 2014г. (в отличие от версии 2008г.), для осуществления высокоинтенсивной статинотерапии с целью вторичной профилактики ССЗ впервые рекомендуется назначение конкретного статина, а именно аторвастатина 80 мг/сут., с возможной коррекцией схемы лечения, в зависимости от индивидуальной переносимости, а также предпочтений пациента (таблица 5) [7].

Таким образом, опыт широкого применения, огромная доказательная база по оценке эффективности и безопасности наиболее изученного и применяемого клиницистами всего мира статина – аторвастатина, а также обновленные международные рекомендации, в том числе по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, диктуют необходимость активного внедрения в клиническую практику высокоинтенсивной терапии аторвастатином, с сохранением оптимальной ее продолжительности.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; 36: 2696-2705.
2. Atherosclerosis and dyslipidaemias: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. Sergienko IV, Ansheles AA, Kubarchuk VV. Publishing house «ООО PatisS», Moscow, 2017. Russian. (Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Сергиенко ИВ, Анишелес АА, Кухарчук ВВ. Издательство ООО «ПатиСС», г. Москва, 2017).
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings Catriona S, Ulf Landmesser, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglul L, Verschuren MWM, Vlachopoulos Ch, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2016; 37: 2999-3058.
4. Diagnosis and management of dyslipidaemias for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian version. 2012, Moscow, V review. Kubarchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, Sergienko IV, Semenova AE, Gorniakova NB, Solovieva EYu, Zubareva MYu. Russian. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью про-

филактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр, Москва, 2012 год. Рабочая группа: Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Сусеков АВ, Сергиенко ИВ, Семенова АЕ, Горнякова НБ, Соловьева ЕЮ, Зубарева МЮ.

5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
6. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-S45.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence; 2014. NICE Clinical guideline 181.
8. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyros VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREACE Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(5):627-637.
9. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Eng J Med.* 2005; 352:1425-1435.
10. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, Ganz P, Waters D, Kane JP, Texter M, Pressler ML, Black D, Chaitman BR, Olsson AG. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 578-581.
11. SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16:389-395.
12. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Bogousslavsky J, Callaban A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. on behalf of the SPARCL Investigators Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Stroke Subtypes. *Stroke.* 2009; 40:1405-1409.
13. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Ricchichi G, Di Sciascio G. ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation.* 2004; 110: 674-67.
14. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1272-1278.
15. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin preload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 558-565.
16. Ezbou MV. Relevancy of high dose statins application before and after myocardium revascularization. *Medical Council.* 2016; 13: 66-69. Russian. (Ежов МВ. Актуальность применения высоких доз статинов до и после реваскуляризации миокарда. Медицинский Совет. 2016;13: 66-69).
17. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators (AVERT). *N Engl J Med* 1999; 341(2):70-6.
18. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol* 2014; 113:1765-71.
19. Kubarchuk VV, Kaminsky AI. Evaluation of hypolipidemic effectiveness and safety of various atorvastatin dosage. *Cardiology.* 2007; 47 (10): 51-57. Russian. (Кухарчук ВВ, Каминский АИ. Оценка гиполипидемической эффективности и безопасности различных доз аторвастатина. Кардиология 2007; 47 (10): 51-57).
20. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study. *JAMA.* 2005; 294:2437-45.
21. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Oct 18; 46(8):1405-10.
22. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006; 97(1):61-7.

23. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelis ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-1922.
24. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47(1):135-41.
25. Abdullab K, Robotgi A. Statins: practical considerations - a review. *European Cardiology Review* 2014; 9 (2): 71-5.
26. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(2): 148-152.
27. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. Bonsu KO, Reidpath DD, Amudba Kadirvelu. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30:177-188.
28. Agarwal R, Curley TM. Role of statins in chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2005; 330: 69-81.
29. Zeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. 2010 European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010. Munich, Germany, 2010.
30. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160:182.

Место питавастатина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

А.Е. Семенова, И.В. Сергиенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Проведенные клинические исследования показали высокую гиполипидемическую эффективность питавастатина в малых дозах, способность значительно повышать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и низкий риск межлекарственных взаимодействий, наряду с благоприятным спектром переносимости. Эти качества делают препарат привлекательным для клинической практики и дают дополнительные возможности в терапии по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Недавно завершившиеся исследования с использованием внутрисосудистого ультразвука показали способность питавастатина уменьшать объем атеросклеротических бляшек (АСБ) коронарных артерий, не уступая при этом atorvastatinу, и способствуя их стабилизации. Положительный эффект терапии питавастатином также подтвержден данными магнитно-резонансной томографии АСБ сонных артерий. Результаты клинических исследований позволяют предположить наличие у питавастатина за счет плейотропных эффектов способности подавлять воспаление, снижать степень окисления липидов и улучшать функцию эндотелия, уменьшать выраженность метаболических изменений, ассоциированных с ожирением, а также благоприятно влиять на углеводный обмен и функцию почек. Таким образом, питавастатин является новой возможностью лечения у больных с гиперхолестеринемией и комбинированной дислипидемией, особенно при низком уровне ХС ЛВП и при повышенном риске межлекарственных взаимодействий в случае необходимости назначения многокомпонентного лечения.

Ключевые слова: питавастатин, гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов высокой плотности, атеросклеротическая бляшка.

The place of pitavastatin in cardiovascular treatment and prevention

A.E. Semenova, I.V. Sergienko

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Performed clinical studies have demonstrated a high effectiveness of pitavastatin in small doses, its ability to significantly increase the high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels and to low the risk of drug-drug interactions (DDIs) together with good safety profile. These characteristics make pitavastatin attractive for clinical use and give additional advantages in cardiovascular prevention. It has been recently proved by intravascular ultrasound that pitavastatin treatment reduces the volume of coronary atherosclerotic plaques no worse than atorvastatin, and contributes to their stability. The positive effect of pitavastatin on atherosclerotic plaques has also been confirmed by high-resolution magnetic resonance imaging of carotid arteries. The results of clinical trials suggest the ability of pitavastatin by its pleiotropic effects to suppress inflammation, decrease lipid oxidation and improve endothelial function, decrease adiposity-associated metabolic changes, and improve glucose metabolism and renal function. This makes pitavastatin to be a good alternative treatment in patients with hypercholesterolemia and combined dyslipidemia, particularly in case of low HDL-C levels and elevated risk of DDIs when polypharmacy treatment is necessary.

Keywords: pitavastatin, hypercholesterolemia, high density lipoprotein cholesterol, atherosclerotic plaque.

За прошедшие несколько десятилетий статины заняли прочные позиции в международных клинических рекомендациях как один из ключевых препаратов в лечении и профилактике сердечно-

сосудистых заболеваний (ССЗ). К настоящему времени, это одна из наиболее изученных лекарственных групп с доказанной способностью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости

и смертности. Подтверждена способность статинов замедлять процесс атеросклероза и способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек (АСБ). Обсуждаются вопросы о создании универсальной таблетки будущего, которую, наряду с витаминами, могли бы принимать лица общей популяции, начиная с определенного возраста. Одним из компонентов такой таблетки называют статины. Предположено, что назначение такой таблетки лицам общей популяции старше 55 лет могло бы предотвратить до 80% сердечно-сосудистых событий [1] и быть экономически целесообразным.

Вопрос применения статинов стоит в России особенно актуально. Не смотря на то, что с 2003 года отмечено некоторое снижение смертности от ССЗ в России [2], показатели существенно превышают таковые в странах Западной Европы и Северной Америки. Неблагоприятной выглядит и ситуация с заболеваемостью по стране. Согласно данным Минздрава России (расчет Росстата) среди зарегистрированных больных с диагнозом, установленным впервые в жизни, заболеваемость населения болезнями системы кровообращения в 2000 г на 1000 человек населения составляла 17,1, а в 2015 г почти в 1,8 раз больше - 31,2 [2]. Что, в прочем, согласуется с прогнозируемой тенденцией роста ССЗ. Известно, что вероятность развития ССЗ напрямую связана с наличием факторов риска, высокая распространенность которых была продемонстрирована в нашей стране в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Анализ выборок взрослого населения в возрасте 25-64 лет в 11 регионах РФ (n=18 305), показал, что, в частности, повышенное артериальное давление присутствовало у 33,8% лиц, ожирение — у 29,7%, повышенный уровень ОХС — у 57,6%, повышенный уровень глюкозы в крови/диабет — у 4,6%. [3]. Оценка факторов риска необходима у каждого пациента и, в случае первичной профилактики, при отсутствии манифестировавшего ССЗ, позволяет определить показания для начала приема статинов.

При стратификации пациентов по группам сердечно-сосудистого риска в России используется шкала SCORE, разработанная Европейским обществом кардиологов для населения стран с высоким риском ССЗ [4]. Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов/Европейского Общества Атеросклероза и Российским рекомендациям [5], терапия статинами, в настоящее время, показана:

- Лицам категории очень высокого риска не зависимо от исходного уровня ХС:

 - подтвержденное ССЗ, что включает перенесенный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризации коронарных и других артерий в анамнезе, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, периферический симптомный атеросклероз, а также значимое

атеросклеротическое поражение по данным коронарной ангиографии или ультразвука сонных артерий;

- сахарный диабет (СД) с поражением органов-мишеней (например, протеинурия), либо в сочетании с такими факторами риска, как курение, артериальная гипертензия (АГ) или дислипидемия;
 - тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) (СКФ < 30 мл/мин/1,73м²);
 - 10-тилетний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥ 10%.
- Лицам категории высокого риска при уровне ХС ЛПН ≥ 1,8 ммоль/л:
 - 10-тилетний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥ 5% и < 10%;
 - хотя бы один выраженный фактор риска (общий холестерин (ОХС) > 8,0 ммоль/л, либо артериальное давление ≥ 180/110 мм рт. ст.);
 - большинство пациентов с СД, не вошедших в категорию очень высокого риска (при этом некоторые молодые пациенты с СД 1 типа могут быть отнесены к категории низкого или умеренного риска)
 - умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73м²)
 - Лицам категории умеренного риска, если желаемый уровень ХС не достигнут при изменении образа жизни пациента и уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) исходно ≥ 2,6 ммоль/л:
 - 10-тилетний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥ 1% и < 5%
 - Лицам из категории низкого риска при уровне ХС ЛНП исходно ≥ 4,9 ммоль/л:
 - 10-тилетний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE < 1%.

Это те группы пациентов, где вопрос назначения статинов должен быть рассмотрен врачом в обязательном порядке. В 2015 году в России был зарегистрирован новый препарат группы статинов — питавастатин (Ливазо, компании Рекордати), что дает дополнительные возможности в подборе эффективной терапии с хорошей переносимостью. Препарат впервые был принят к использованию в 2003 году в Японии, в 2010 году в США, в 2011 году — в Европе. Рекомендованные дозировки 1, 2 и 4 мг в сутки.

Фармакологические особенности питавастатина

Питавастатин является сильным ингибитором β-гидрокси-β-метилглутарил коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) третьего поколения, с чем связан выраженный гиполипидемический эффект на фоне приема малых доз. Молекула питавастатина имеет в своем составе циклопропильную боковую группу и характеризуется улучшенной фармакоки-

нетикой, повышенной системной биодоступностью [6] и высоким уровнем пероральной абсорбции [7]. Питавастатин ведет к эффективному снижению уровня ХС ЛНП, а также значительно повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и аполипопротеина А1 (апоА1) [8]. Всасывание питавастатина происходит в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и не зависит от приема пищи. Большая часть препарата находится в плазме в неизмененном виде и на >99% связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и α1-кислотным гликопротеином. Основным метаболитом является неактивный лактон питавастатина, который формируется через конъюгат глюкуроида питавастатина эфирного типа UDP глюкуронозилтрансферазой (UGT1A3 и 2B7). Питавастатин быстро выводится из печени в желчь в неизмененном виде и подвергается энтерогепатической рециркуляции, что объясняет высокую биодоступность препарата (абсолютная биодоступность 51%) и большую продолжительность действия [8]. Менее 5% питавастатина выводится с мочой.

Питавастатин является липофильным статином, однако наличие циклопропильной группы предупреждает его взаимодействие с CYP3A4 и, таким образом, CYP3A4 не участвует в метаболизме питавастатина. За метаболизм питавастатина до незначительных метаболитов с помощью системы цитохрома P450 (CYP) главным образом отвечает CYP2C9 [9]. Также ни сам питавастатин, ни его лактон не имеют ингибирующего действия на систему CYP. Питавастатин активно транспортируется в гепатоциты многими печеночными носителями, в том числе OATP1B1 и OATP1B3 [10]. Поэтому не исключено полностью значимое взаимодействие питавастатина с лекарствами, подавляющими транспортные системы OATP, такими как гемфиброзил, эритромицин и ингибиторы протеаз. Исследования по гену SLCO1B1, кодирующему OATP1B1, дают возможность предположить, что полиморфизм данного гена может объяснить большое колебание AUC (концентрация препарата в плазме крови, оцениваемой как площадь под кривой «концентрация - время»): AUC плазмы изменяется с приблизительно 4-кратным диапазоном между наивысшими и наиболее низкими значениями. В то же время, ингибиторы OATP1B1 относительно мало влияют на концентрацию питавастатина в плазме, если сравнивать с другими статинами [11]. Питавастатин не является субстратом для P-гликопротеина. Эти фармакологические особенности объясняют, почему взаимодействие питавастатина с другими лекарствами и пищевыми продуктами минимально. Хотя данные двенадцати фармакокинетических исследований здоровых добровольцев выявили наличие взаимодействия между питавастатином и лекарствами, которые метаболизируются через множественные системы энзимов и транспортеров, такими как эритромицин

и циклоспорин, не было клинически значимых взаимодействий с ингибиторами системы CYP, такими как интраконазол, или с фибратами, включая гемфиброзил [12]. В результате, к препаратам, одновременный прием которых с питавастатином противопоказан, относятся циклоспорин, эритромицин и другие макролидные антибиотики, фузидовая кислота [12]. Установлено, что одновременный прием питавастатина с гемфибромидом приводил к 1-4-х кратному повышению AUC питавастатина, а AUC фенофибрат увеличивался в 1,2 раза, однако анализ фармакологических параметров позволяет предположить, что взаимодействие между ними не является клинически значимым [12], хотя совместный прием гемфиброзила с питавастатином должен проводиться с осторожностью. Также с осторожностью должен назначаться питавастатин при приеме ниацина, рифампицина. Нужно учитывать, что повышенный риск токсичности отмечен при одновременном назначении питавастатина с диклофенаком, амидароном, азоловыми противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеаз, метронидазолом, гемфибромидом [13]. В то же время, показано отсутствие межлекарственного взаимодействия между питавастатином и эзетимибом, интраконазолом, грейпфрутовым соком, дигоксином.

Благодаря своим фармакологическим особенностям питавастатин показал преимущество над статинами, метаболизирующимися системой цитохрома CYP3A4, при назначении совместно с клопидогрелем в исследовании PORTO (Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity) [14]. Известно, что в формировании активного метаболита клопидогреля, который необратимо связывается с рецептором P2Y12 и подавляет агрегацию тромбоцитов, участвует CYP3A4, в связи с чем, было предположено, что статины, метаболизирующиеся CYP3A4, могут снижать антиагрегантный эффект клопидогреля. В исследовании PORTO 155 пациентов на двойной антиагрегантной терапии были рандомизированы для приема аторвастатина 20 мг/сут либо питавастатина 4 мг/сут в течение 30 дней с последующей заменой на другой препарат еще на 30 дней. Через 30 дней было установлено, что активность P2Y12, P2Y12 reaction units (PRU), на фоне приема аторвастатина увеличилась (p=0,003), а при приеме питавастатина достоверно не изменилась. Детальный анализ показал, что преимущество питавастатина проявилось в группе пациентов с исходно повышенной активностью рецептора P2Y12 (исходно PRU > 208, n=48). Таким образом, результаты исследования PORTO показали, что прием питавастатина в течение 30 дней ассоциирован с лучшей эффективностью клопидогреля, по сравнению с приемом аторвастатина, и выглядит более привлекательным у лиц с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов на двойной антиагрегантной терапии.

Гиполипидемическое действие питавастатина

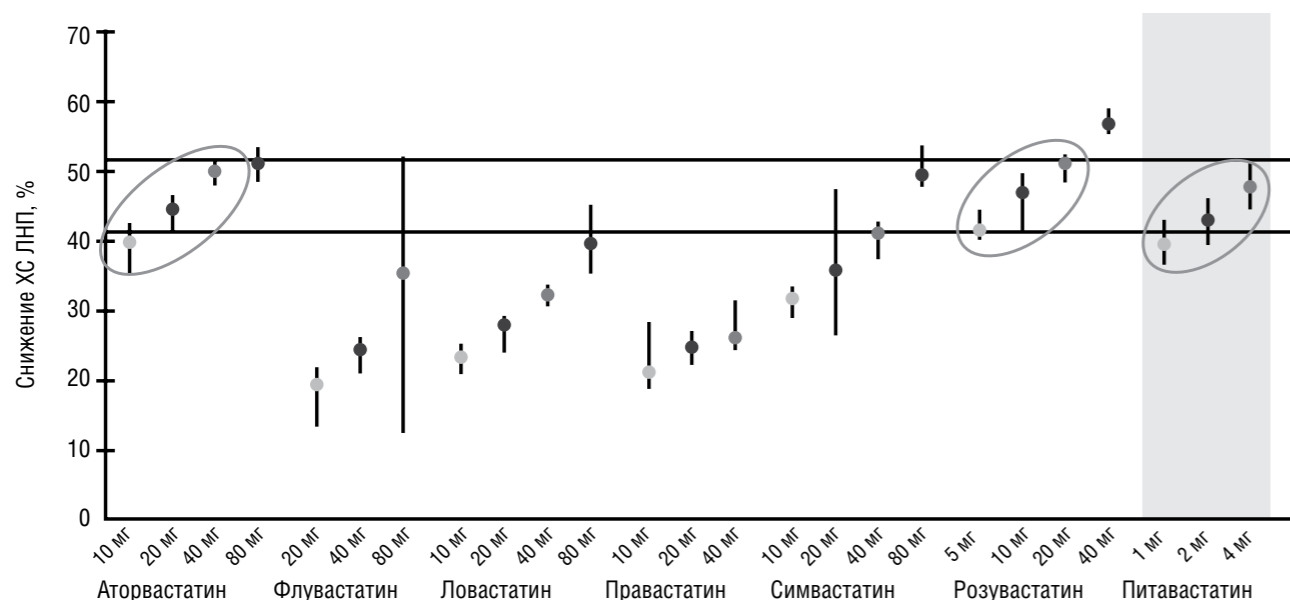
В настоящее время накоплено достаточно данных по применению питавастатина как среди азиатской (препарат был исходно создан в Японии и является одним из наиболее широко назначаемых статинов в Азии) [15, 16], так и в европейской популяции [15]. Опубликованы данные по пяти большим рандомизированным клиническим исследованиям питавастатина, в целом включившим около 3400 пациентов с исходной длительностью 12 недель и последующим переходом в долгосрочные наблюдения. Данные исследования показали эффективность приема питавастатина

у больных с гиперхолестеринемией и комбинированной дислипидемией.

Влияние на уровень ХС ЛНП

Результаты исследований III и IV фазы показали, что около 75% лиц с гиперхолестеринемией или комбинированной дислипидемией достигают свои целевые уровни ХС ЛНП на фоне приема питавастатина не зависимо от возраста, пола и клинических характеристик [17-20]. Данные по гиполипидемической эффективности различных доз питавастатина в сравнении с другими статинами представлены на рисунке 1 [6, 21, 22].

Рисунок 1. Данные по гиполипидемической эффективности различных доз питавастатина в сравнении с другими статинами.



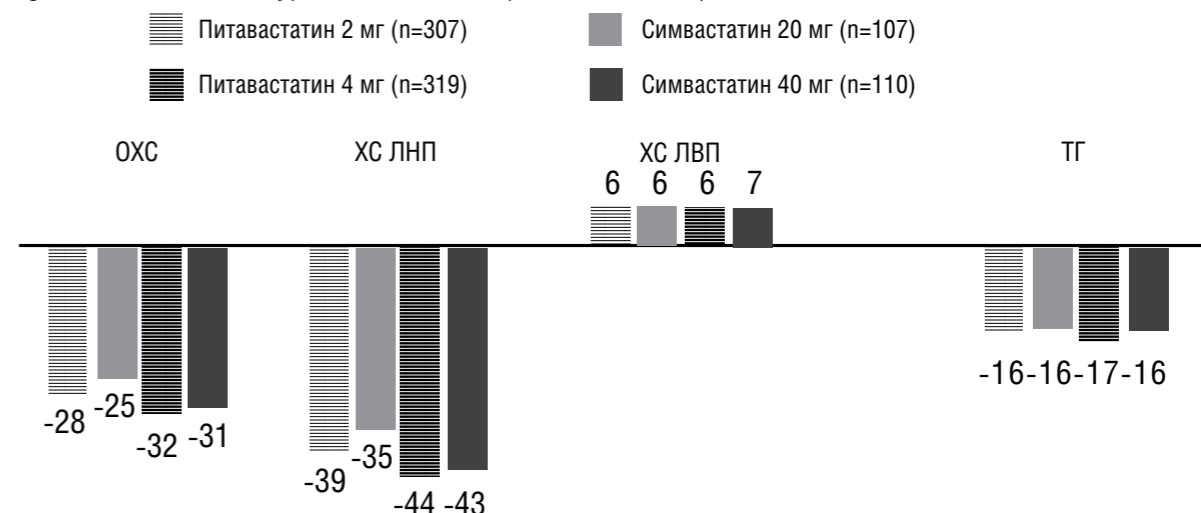
Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Динамика липидных показателей на фоне приема питавастатина в сравнении с симвастатином, аторвастатином и правастатином за 12 недель лечения была изучена в исследованиях III фазы (рис. 2-4). Прием питавастатина в дозе 2 мг/сут привел к достоверно более выраженному снижению уровня ОХС и ХС ЛНП по сравнению с приемом симвастатина 20 мг/сут ($p=0,014$ для обоих показателей), при этом прием питавастатина и симвастатина в дозах 4 мг/сут и 40 мг/сут, соответственно, имел сходный гиполипидемический эффект [18]. Питавастатин в дозах 1, 2 и 4 мг в сравнении с правастатином в дозах 10, 20 и 40 мг, соответственно, обладал значительно более выраженным эффектом по снижению уровней ОХС и ХС ЛНП ($p<0,001$). Питавастатин в дозах 1 и 4 мг в сравнении с правастатином 10 и 40 мг сильнее снижал уровень триглицеридов (ТГ) ($p<0,001$). При этом, в отличие от правастатина, отмечено достоверное

повышение уровня ХС ЛВП при приеме питавастатина в дозах 2 и 4 мг ($p<0,05$) [23]. В этом исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость и эффективность обоих препаратов у пожилых пациентов старше 65 лет [23]. Гиполипидемическая эффективность питавастатина и аторвастатина в дозах 2 и 10 мг/сут и 4 и 20 мг/сут, соответственно, была сопоставимой [17].

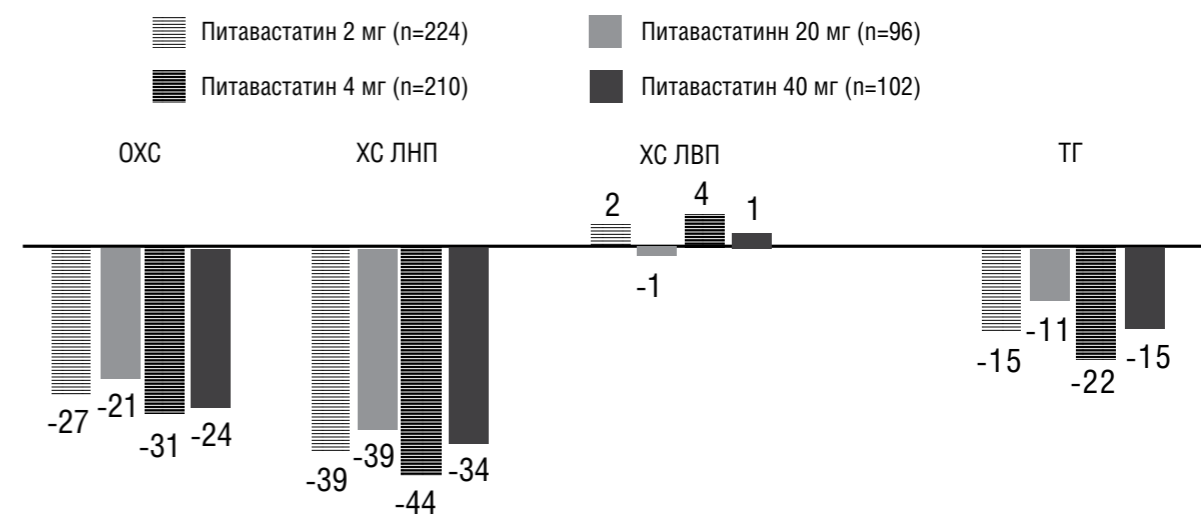
Прямое сравнение питавастатина (2 мг/сут), аторвастатина (10 мг/сут) и розувастатина (2,5 мг/сут) у пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП показало сходность питавастатина с двумя другими статинами по гиполипидемическому действию и переносимости [15].

Рисунок 2. Динамика уровня липидов через 12 недель приема питавастатина и симвастатина.



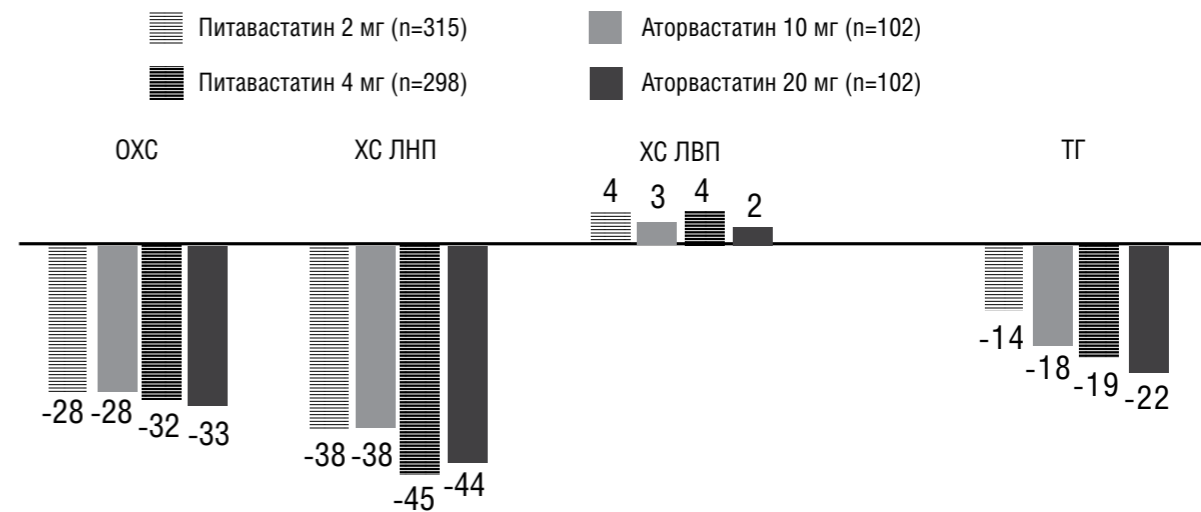
Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Рисунок 3. Динамика уровня липидов через 12 недель приема питавастатина и правастатина.



Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Рисунок 4. Динамика уровня липидов через 12 недель приема питавастатина и аторвастатина.



Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

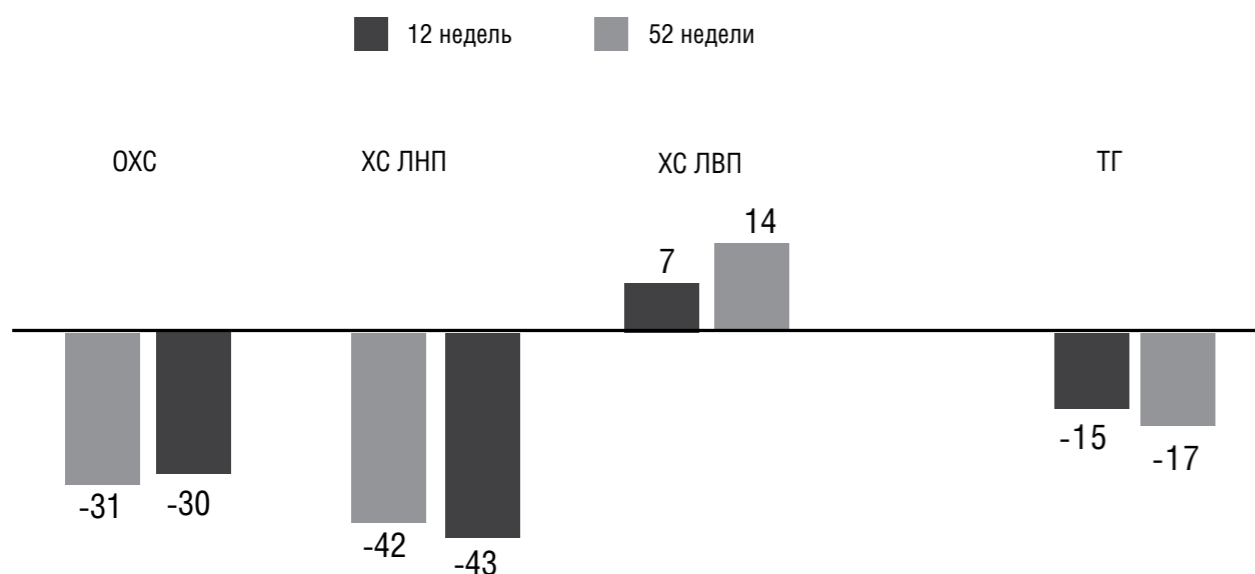
Влияние на уровень ХС ЛВП

В исследовании IV фазы CHIVA (the Phase IV Collaborative study of Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis prevention study) было показано отсутствие достоверного различия в снижении уровней ХС ЛНП, ОХС и ТГ через 12 недель от начала лечения на фоне приема питавастатина в дозе 2 мг/сут и аторвастатина 10 мг/сут у пациентов с исходным уровнем ОХС > 5,7 ммоль/л (n=251) [20]. При этом, в отличие от аторвастатина, на фоне приема питавастатина отмечено достоверное повышение уровня ХС ЛВП на 3,2% от исходных значений (p=0,033).

Последовавшие исследования подтвердили не только положительную динамику уровня ХС ЛВП, но и его нарастание на фоне приема питавастатина. В многоцентровом исследовании, включившем 43 пациента с гиперхолестеринемией и низким уровнем ХС ЛВП, было показано достоверное, продолжавшееся на протяжении 12 месяцев повышение уровней ХС ЛВП (от 0,93±0,15

до 1,05±0,24 ммоль/л, p<0,001) и апоА1 (от 108,4±18,0 до 118,7±19,3 мг/дл, p<0,01) при приеме питавастатина 1-2 мг/сут [24]. В опубликованных чуть позже результатах наблюдения за больными, участвовавшими в 12-ти недельных исследованиях III фазы, продолжение приема питавастатина 4 мг/сут до 52 недель на фоне сохранения значимого гиполипидемического эффекта (рис. 5) показало продолжающийся рост уровня ХС ЛВП до 14,3% по сравнению с исходным уровнем до начала лечения, в отличие от аторвастатина и симвастатина, где подобная динамика уровня ХС ЛВП отсутствовала [19]. Данные экспериментальных исследований установили несколько механизмов, объясняющих повышение уровня ХС ЛВП под действием питавастатина и ассоциированных со стимуляцией выработки апоА1 и повышением активности АВСА1-опосредуемого обратного захвата холестерина, что способствует регрессии АСБ [25, 26]. Питавастатин был единственным статином в исследовании Maejima et al., который стимулировал секрецию апоА1 in vitro при использовании в терапевтических дозах [25].

Рисунок 5. Динамика уровня липидов через 12 недель приема питавастатина 2-4 мг/сут и при продолжении приема питавастатина в дозе 4 мг/сут через 52 недели.



Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Более выраженное повышение уровня ХС ЛВП через 52 недели приема питавастатина, по сравнению с аторвастатином, было также показано в рандомизированном контролируемом исследовании у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и высоким уровнем ХС ЛНП [16].

Влияние на уровень ремнантов липопротеидов

Способность питавастатина снижать уровень холестерина ремнантов липопротеидов, являю-

щихся активными проатерогенными частицами, ассоциированными с эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом, была установлена в двух исследованиях, проведенных в Японии [27, 28]. Краткосрочное исследование IV фазы PREVAIL-US у пациентов с первичной гиперлипидемией и комбинированной дислипидемией показало, что питавастатин в дозе 4 мг/сут обеспечивает достоверно более выраженное снижение холестерина ремнантов липопротеидов по сравнению с правастатином 40 мг/сут за 12 недель лечения [29].

Эффективность у детей

Высокая эффективность питавастатина при отсутствии значимых побочных эффектов была продемонстрирована Braamskamp et al. у 106 детей в возрасте от 6 до 17 лет [30]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длилось 12 недель с последующим периодом 52-х недель открытого наблюдения. Через 12 недель лечения, по сравнению с плацебо, было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 23,5%, 30,1% и 39,3% при приеме питавастатина в дозах 1, 2 и 4 мг/сут, соответственно. Положительный гиполипидемический эффект сохранялся в течение 52 недель наблюдения с достигнутым суммарным снижением уровня ХС ЛНП до 37,8%, при этом повышение уровня ХС ЛВП, в отличие от ранее опубликованных данных по взрослому населению, было лишь на 1,8%, при отсутствии значимой динамики апоА1 и уровня ТГ.

В другом опубликованном в 2016 году исследовании, проведенном в Японии и включившем 14 детей мужского пола с гетерозиготной СГХС в возрасте 10-15 лет, терапия питавастатином в дозах 1-2 мг/сут привела к стабильному снижению уровня ХС ЛНП за 1 год наблюдения [31]. Через 12 недель от начала приема питавастатина уровень ХС ЛНП снизился на 27,3% на дозе 1 мг/сут и на 34,3% на дозе 2 мг/сут. Терапия хорошо переносилась и не имела негативного действия на функцию эндокринной системы и темпы роста. В этом исследовании также отсутствовала значимая динамика уровней ТГ и ХС ЛВП, что авторы объясняют тем, что эти показатели исходно находились в пределах нормальных значений у детей с семейной гиперхолестеринемией.

Плейотропное действие питавастатина

Положительное плейотропное действие питавастатина было предположено по результатам исследований in vitro и включает улучшение эндотелиальной функции, подавление активации и миграции моноцитов, моноцитарно-эндотелиальной адгезии, формирования тучных клеток и аккумуляции холестерина, стабилизацию АСБ, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты [32]. Стабилизация АСБ на фоне приема питавастатина в виде уменьшения площади поражения, макрофагальной инфильтрации и повышения содержания коллагена в АСБ, а также снижения содержания провоспалительных факторов: моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и матриксных металлопротеиназ 3 и 9 [33], также как и подавление воспалительного ответа при стентировании коронарных артерий со снижением выраженности воспалительной инфильтрации и гиперплазии неоинтимы [34] были показаны в исследованиях на экспериментальных животных.

Способность питавастатина подавлять хронический воспалительный процесс по его влиянию на уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) была оценена в исследовании KISHIMEN (Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology study), где прием в дозе 1-2 мг/сут в течение 12 месяцев снижал уровень вч-СРБ на 34,8% (p<0,01) у пациентов с гиперхолестеринемией и на 58% при наличии также СД [28]. Помимо этого, согласно экспериментальным работам, питавастатин также улучшает функциональную активность частиц ХС ЛВП за счет активации человеческой сывороточной параоксоназы (PON1) в их составе, что препятствует образованию окисленных ЛНП и формированию АСБ [35].

Регрессия АСБ на фоне приема питавастатина

Способность питавастатина стабилизировать атеросклеротический процесс и даже вызывать регрессию АСБ была продемонстрирована в исследовании JAPAN-ACS (the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome study) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Это было проспективное рандомизированное открытое исследование параллельных групп со слепым анализом конечных точек, в котором участвовало 33 медицинских центра Японии. Включено 307 пациентов с ОКС, которым проводили коронарную ангиопластику под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), 252 из них имели доступные данные ВСУЗИ исходно и через 8–12 месяцев наблюдения. Больные были рандомизированы для приема питавастатина 4 мг/сут либо аторвастатина 20 мг/сут. Через 8-12 месяцев лечения отмечено достоверное уменьшение АСБ на 16,9% (±13,9%) на фоне приема питавастатин и на 18,1% (±14,2%) на фоне приема аторвастатина, без достоверного различия между группами (p=0,5). Таким образом, питавастатин в дозе 4 мг/сут у пациентов с ОКС через 8-12 месяцев лечения приводил к достоверному уменьшению объема АСБ, не уступая эффекту аторвастатина [36]. В дополнение к этому, в проспективном открытом исследовании TOGETHAR trial при анализе наиболее выраженных АСБ коронарных артерий при помощи ВСУЗИ у 90 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с гиперхолестеринемией было показано, что после 52 недель приема питавастатина 2 мг/сут и снижения уровня ХС ЛНП на 34,5% и повышения ХС ЛВП на 17,8%, снизился также параметр нестабильности АСБ с 2,9 до 2,6 (p=0,04) [37].

В 2017 г опубликована работа Feng et al., в которой участвовало 60 пациентов с атеросклерозом сонных артерий [38]. Авторы показали уменьшение области липидного ядра, толщины

бляшки и увеличение просвета сосуда по данным магнитно-резонансной томографии сонных артерий за 48 недель лечения питавастатином при более выраженных положительных изменениях на дозе 4 мг/сут, по сравнению с 2 мг/сут. Регресс АСБ наблюдался при достигнутом уровне ХС ЛНП 2,59 ммоль/л и достоверном увеличении уровня ХС ЛВП и апоА1 по сравнению с исходными.

Среди механизмов регресса АСБ на фоне приема питавастатина выделяют несколько. Повышение выработки apoA1 под действием питавастатина в экспериментальных работах было ассоциировано с активацией ABCA1-опосредуемого обратного захвата холестерина [26]. Кроме того установлено, что питавастатин способен повышать экспрессию сквенджер-рецепторов V1 макрофагов и стимулировать обмен холестерина между клетками и ХС ЛВП, а также стимулировать экспрессию сфингозин фосфат рецепторов эндотелиальных клеток и опосредовать реакцию кровеносных сосудов на ХС ЛВП [39]. Подавление атеросклероза на фоне приема питавастатина ассоциируется и со снижением уровня аполипопротеина В (apoB) в сыворотке крови [40], а также снижением уровней вч-СРБ, интерлейкина 6 и гомоцистеина (отражающих повреждение эндотелиальных клеток и противовоспалительный ответ) [41, 42]. Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что питавастатин способен снизить риск сердечно-сосудистых осложнений за счет стабилизации АСБ и предупреждения или регресса атеросклеротического процесса у лиц с ИБС.

Эффективность у пациентов высокого риска

Оценка эффективности приема питавастатина в сравнении с симвастатином у лиц с высоким риском ИБС была проведена в исследовании III фазы, в котором приняло участие 37 медицинских центров из пяти европейских стран [43]. Это рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое исследование параллельных групп, куда были включены пациенты с первичной гиперхолестеринемией либо комбинированной дислипидемией и, как минимум, двумя факторами риска ИБС. Терапия питавастатином 4 мг/сут (n=223) за 12 недель наблюдения привела к снижению уровня ХС ЛНП на 44%, что было сопоставимо с действием симвастатина 40 мг/сут (n=107), p=0,8. Более 80% пациентов каждой группы достигли целевого уровня ХС ЛНП. Прием питавастатина привел к несколько более выраженному повышению уровня ХС ЛВП, по сравнению с симвастатином (6,8% vs. 4,5%; p=0,083), и более выраженному снижению уровня ТГ (на 19,8% vs. 14,8%, p=0,044). Расширение исследования до 44 недель с участием тех же пациентов из 24 медицинских центров пяти европейских стран

показало сходные гипогликемические эффекты обоих препаратов: 84,2% пациентов на фоне приема питавастатина (n=109) и 73,7% на фоне приема симвастатина (n=47, у 5 пациентов доза увеличена до 80 мг/сут) достигло целевых уровней ХС ЛНП [44]. Питавастатин в дозе 4 мг/сут ассоциировался с меньшим процентом отмены из-за развития побочных эффектов (5,8% vs. 10,5%) и меньшей частотой развития миалгии (4,1% vs. 12,3%) по сравнению с симвастатином в дозах 40–80 мг/сут, хотя требуется больше данных для оценки статистической достоверности таких различий.

Питавастатин при нарушениях углеводного обмена

В исследовании CHIBA (the Phase IV Collaborative study of Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis prevention study) в подгруппе пациентов с гиперхолестеринемией и метаболическим синдромом (n=53) на фоне приема питавастатина, в сравнение с аторвастатином, отмечалось более выраженное снижение уровней ХС ЛНП (45,8% против 39,1%; p=0,0495). В дополнение, несмотря на то, что эффект питавастатина и аторвастатина на уровень ТГ и ХС ЛВП достоверно не отличался, при сравнении с исходными уровнями этих параметров показано достоверное снижение уровня ТГ на 25,2% (p<0,001) и повышение уровня ХС ЛВП на 6,7% (p=0,019) на фоне приема питавастатина, но не аторвастатина. Последующий анализ показал уменьшение эффективности аторвастатина по снижению ХС не-ЛВП при увеличении окружности талии, веса и индекса массы тела (ИМТ), в то время как питавастатин сохранял выраженность гиполлипидемического действия не зависимо от выраженности ожирения [20]. Это делает питавастатин препаратом выбора у лиц с метаболическим синдромом и СД, где часто встречается ожирение и характерен пониженный уровень ХС ЛВП.

Положительный гиполлипидемический эффект питавастатина также был отмечен в исследовании KISHIMEN (Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology) [28] у пациентов с гиперхолестеринемией (n=178), 58% которых имели СД 2 типа. Отмечено снижение уровня ТГ на 15,9% у лиц с исходным уровнем ТГ > 0,56 ммоль/л, а также повышение уровня ХС ЛВП на 5,9% в общей когорте и на 22,4% у лиц с исходным уровнем ХС ЛВП < 1,03 ммоль/л.

Положительный эффект питавастатина на уровень ХС ЛВП у лиц с СД либо риском его развития был отмечен в исследовании PIAT (Effects of Pitavastatin and Atorvastatin on HDL-Cholesterol Levels in Patients with Hyper-LDL Cholesterolemia and Glucose Intolerance study), где питавастатин в дозе

2 мг/сут сравнивался с аторвастатином в дозе 10 мг/сут у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и уровнем ХС ЛНП > 3,6 ммоль/л (средний возраст больных 63 года, 38% были мужчины). Через 52 недели лечения повышение уровня ХС ЛВП (8,2% vs. 2,9%; p=0,031) и уровня apoA1 (5,1 vs. 0,6; p=0,019) было достоверно более выраженным на фоне приема питавастатина по сравнению с аторвастатином [16]. При этом достоверное снижение уровня ХС ЛНП было отмечено в обеих группах.

Позднее было проведено исследование Gumprecht J. et al., где пациенты с СД 2 типа и комбинированной дислипидемией были рандомизированы 2:1 для приема питавастатина 4 мг/сут и аторвастатина 20 мг/сут [45]. Через 12 недель лечения уровень ХС ЛНП снизился на 41% при приеме питавастатина 4 мг/сут (n=279) и на 43% при приеме аторвастатина 20 мг/сут (n=139), p>0,05. Динамика в уровнях ХС ЛВП, ТГ и apoB также не была статистически значимой. Достоверного различия в гиполлипидемическом действии препаратов не было отмечено при продлении наблюдения до 44 недель. Однако на фоне приема аторвастатина было отмечено повышение уровня глюкозы натощак (+7,2%; p<0,05), в то время как влияние питавастатина не было значительным (+2,1%).

В 2015 году опубликованы данные мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований лиц без СД для оценки влияния питавастатина на уровень глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c) и случаи возникновения СД [46]. В этот мета-анализ было включено 15 исследований и 4815 пациентов без СД (3236 на терапии питавастатином и 1579 контрольная группа; около 1600 человек-год) с периодом наблюдения от 12-ти недель. В 12 исследованиях питавастатин сравнивался с другими статинами (5 исследований с правастатином, 2 – с симвастатином, 5 – с аторвастатином). В двух исследованиях в качестве контроля использовалось плацебо. По данным объединенного анализа средний возраст больных был около 60 лет и они имели несколько избыточную массу тела (ИМТ 26,7±1,4 кг/м²). Мета-анализ позволил предположить отсутствие достоверной динамики вышеуказанных параметров на фоне приема питавастатина, а также отсутствие существенного различия между статинами и в сравнении с плацебо.

Эффективность и переносимость питавастатина

Самым большим пост-маркетинговым наблюдательным исследованием по оценке эффективности и переносимости питавастатина в реальной клинической практике стало исследование LIVES (Livalo Effectiveness and Safety Study). Исследование

включило 20 000 Японцев и длилось в течение 104 недель. За два года лечения терапия питавастатином привела к снижению уровня ХС ЛНП на 31,3%, триглицеридов на 21% и повышению уровня ХС ЛВП на 5,9% без развития значимых побочных эффектов [47]. Среди 19 921 пациентов из 2811 медицинских центров частота установленных побочных эффектов была 6,1% [48]. Частота побочных эффектов, ассоциированных с миопатией, составила 2,5%, включая 281 случай повышения уровня КФК в сыворотке крови, которое в основном было слабым либо умеренным. Был также опубликован один случай слабого рабдомиолиза (частота 0,01%), проявившегося в виде миалгии в нижних конечностях и повышении уровня активности КФК до 4,5 верхних границ нормы, отмена питавастатина привела к полному выздоровлению [48]. Бессимптомная динамика печеночных маркеров была отмечена у двух, семь пациентов имели заболевание печени либо нарушение ее функции различной природы, ассоциированных с приемом питавастатина. Помимо оценки печеночной функции, в исследовании LIVES также оценивалось влияние питавастатина на функцию почек. Было отмечено увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 5,4 мл/мин в конце периода наблюдения. Улучшение СКФ, по данным многофакторного анализа, было ассоциировано с отсутствием протеинурии исходно, а также с повышением уровня ХС ЛВП. У 1197 пациентов с гиперхолестеринемией и СД в исследовании LIVES прием питавастатина не влиял на углеводный обмен. Хотя у одного пациента было установлено развитие СД 2 типа за время наблюдения. При этом у пациентов, принимавших гипогликемические препараты, через 104 недели наблюдения было отмечено снижение уровня HbA1c на 0,28% (p<0,001). Многофакторный анализ показал, что такая динамика HbA1c была связана с изменением уровней ХС ЛНП и ТГ. Можно отметить, что существуют данные, позволяющие предположить потенциальную способность ряда статинов предрасполагать к развитию СД, при этом риск повышается с увеличением дозы. Однако известно, что больные СД являются одной из групп пациентов, где снижение риска ССО на фоне приема статинов наиболее значимо. Нет убедительных доказательств тому, что терапия статинами при СД ведет к ухудшению гликемического контроля. В итоге, в настоящее время является общепринятым мнение, что преимущества статинов в снижении СС риска перевешивают возможные опасения развития СД.

Следующими были опубликованы данные исследования эффективности и переносимости питавастатина, в котором участвовали разные страны: Дания, Финляндия, Индия, Италия, Норвегия, Россия и Великобритания. Исследование включило 1353 участника из 72 медицинских центров, получавших питавастатин в дозе 4 мг/сут в течение 52 недель в рамках продления двух исследований

III фазы [19]. Заболевания скелетной мускулатуры и соединительной ткани были доложены у 180 пациентов (13,3%), что потребовало отмены препарата у 7 пациентов (0,5%). Наиболее частыми побочными эффектами лечения были повышение уровня сывороточной КФК (5,8%), назофарингит (5,4%) и миалгия (4,1%), в том числе межреберная. Среди 55 пациентов с миалгией, 34 были расценены как слабо выраженные и 21 – как умеренно выраженные. У 12 пациентов с миалгией было одновременно отмечено повышение уровня КФК, однако всегда в пределах десяти верхних границ нормы. Не было зарегистрировано случаев миопатии, миозитов или рабдомиолиза [19]. Таким образом, вероятность развития миопатии и рабдомиолиза на фоне приема питавастатина чрезвычайно низка. Появление питавастатина на рынке открывает новые возможности для врачей, позволяя снизить возможный риск миотоксичности лечения у пациентов высокого риска, включая случаи совместного приема препаратов, ассоциированных с рабдомиолизом.

Питавастатин и прогноз

Хотя количество информации о долгосрочном влиянии терапии питавастатином пока еще ограничено, ретроспективный анализ исследования CIRCLE (Comparison of Preventive Effect on Cardiovascular Events with Different Statins) показал, что наряду с аторвастатином (средняя доза 11,3 мг/сут) и правастатином (средняя доза 10,3 мг/сут), питавастатин (средняя доза 2,3 мг/сут) достоверно снижал долгосрочный риск больших неблагоприятных сердечных событий после коронарной ангиопластики, даже показав преимущества перед другими статинами [49]. Результаты первого исследования по оценке твердых конечных точек на терапии питавастатином, исследования REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease), начатого в 2010 году, ожидаются в ближайшее время [50].

Заключение

Среди других представителей группы статинов питавастатин выделяет наличие ряда преимуществ, обусловленных особенностями фармакологического действия, такими как выраженное подавление синтеза холестерина на малых дозах и минимальный метаболизм в организме, обуславливающий повышенную биодоступность и пролонгированность действия, а также пониженный риск межлекарственных и межпищевых взаимодействий. Проведенные клинические исследования подтвердили наличие у питавастатина выраженного эффекта по снижению уровня ХС ЛНП, а также

выраженной способности к повышению уровня ХС ЛВП. В отличие от аторвастатина, положительные липидные эффекты питавастатина не снижаются при наличии состояний, ассоциированных с ожирением, делая питавастатин препаратом выбора у лиц с метаболическим синдромом и СД, где часто наблюдается избыточная масса тела и снижение ХС ЛВП. Помимо способности питавастатина положительно влиять на липидный профиль, подтверждены дополнительные плейотропные эффекты препарата, потенциально уменьшающие сердечно-сосудистый риск. Отмечена стабилизация атеросклеротического процесса. Все это делает питавастатин достойной альтернативой другим препаратам из группы статинов, которому может быть отдано предпочтение у ряда пациентов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.
на в сравнении с другими статинами представлены на рисунке 1 [6, 21, 22].

Список литературы

1. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326(7404):1419.
2. The Federal Service of State Statistics. Russian Федеральная служба государственной статистики. www.gks.ru.
3. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AY, Zbernakova YV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev AD, Sbalnova SA, Chazova IE, Sbl'yakhto EV, Boytsov SA. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. Russian (Муромцева ГА, Кошечкина АВ, Константинов ВВ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Дуляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Конради АО, Либис РА, Минаков ЭВ, Недогада СВ, Ощепкова ЕВ, Романчук СВ, Ротарь ОП, Трубачева ИА, Деев АД, Шальнова СА, Чазова ИЕ, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11).
4. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglou L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
5. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. V revision. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;4 SI (96):2-32. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Российский Кардиологический Журнал. 2012;4 SI (96):2-32).
6. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005;59(2):239-52.
7. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:565-81.
8. Saito Y. Pitavastatin: An overview. *Atheroscler Suppl*. 2011 Nov;12(3):271-6.
9. Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, Kojima J, Sakaeda T. Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors. *Xenobiotica*. 2004;34:961-71.
10. Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:463-74.
11. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics*. 2007;8:787-802.
12. Hounslow N. Pitavastatin has a low risk of drug-drug interactions: pharmacokinetic studies in combination with modulators of CYP450 and OATP. Presented at XVII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Diabetes, Obesity, and the Metabolic Syndrome. Doha, Qatar, March 14-16, 2011.
13. Ramkumar S, Ragbunath A, Ragbunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32:631-9.
14. Pelliccia F, Rosano G, Marazzi G, Vitale C, Spoletini I, Franzoni F, Speziale G, Polacco M, Greco C, Gaudio C. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy. *Circ J*. 2014;78(3):679-84.
15. Saku K, Zhang B, Noda K. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL)-The PATROL trial. *Circ J*. 2011;75(6):1493-505.
16. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, Kajiwara K, Biro S, Yamamoto K, Ageta M, Kobori S, Saikawa T, Otonari T, Kono S. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther*. 2008;30(6):1089-101.
17. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol*. 2009;4(3):291-302.
18. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2755-64.
19. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):202-8.
20. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyasbita Y, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Saito Y. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis*. 2008;201(2):345-52.
21. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139-51.
22. Masana L. Pitavastatin - from clinical trials to clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2010;11(3):15-22.
23. Stender S, Budinski D, Gosho M, Hounslow N. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks

- than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(1):40-53.
24. Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, Ito T, Job T, Itoh M. High density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I are persistently elevated during long-term treatment with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Int J Cardiol.* 2010;141:320-2.
 25. Maejima T, Yamazaki H, Aoki T, Tamaki T, Sato F, Kitabara M, Saito Y. Effect of pitavastatin on apolipoprotein A-I production in HepG2 cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;324(2):835-9.
 26. Yamashita S, Tsubakio-Yamamoto K, Obama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(5):436-51.
 27. Kakuda H, Kobayashi J, Nakato M, Takekoshi N. Short-term effect of pitavastatin treatment on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in fasting and postprandial state using a test meal in Japanese men. *Cholesterol.* 2013;2013:314170.
 28. Kosbiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, Kagimoto S, Fujioka Y, Hirata K, Nakamura Y, Iwakura A, Hara K, Yamamoto T, Kuroe A, Ohya M, Fujimoto S, Hamamoto Y, Honjo S, Ikeda H, Nabe K, Tsuda K, Inagaki N, Seino Y, Kume N; Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology Investigators. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15(6):345-50.
 29. Miller PE, Martin SS, Joshi PH, Jones SR, Massaro JM, D'Agostino RB, Sponseller CA, Totb PP. Pitavastatin 4 mg Provides Significantly Greater Reduction in Remnant Lipoprotein Cholesterol Compared With Pravastatin 40 mg: Results from the Short-term Phase IV PREVAIL US Trial in Patients With Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia. *Clin Ther.* 2016;38(3):603-9.
 30. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, Kastelein JJ; PASCAL Study Group. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents at High Future Cardiovascular Risk. *J Pediatr.* 2015 Aug;167(2):338-43.
 31. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H; NK-104-PH 01 study registration group. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(1):48-55.
 32. Saito Y. Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:921-36.
 33. Suzuki H, Kobayashi H, Sato F, Yonemitsu Y, Nakashima Y, Sueishi K. Plaque-stabilizing effect of pitavastatin in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(2):109-16.
 34. Yokoyama T, Miyauchi K, Kurata T, Satoh H, Daida H. Inhibitory efficacy of pitavastatin on the early inflammatory response and neointimal thickening in a porcine coronary after stenting. *Atherosclerosis.* 2004;174(2):253-9.
 35. Arai K, Suehiro T, Ota K, Ikeda Y, Kumon Y, Osaki F, Inoue M, Inada S, Ogami N, Takata H, Hasbimoto K, Terada Y. Pitavastatin induces PON1 expression through p44/42 mitogen-activated protein kinase signaling cascade in HUVEC cells. *Atherosclerosis.* 2009;202(2):439-45.
 36. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:293-302.
 37. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, Takayama T, Yajima J, Nanto S, Matsuoka H, Saito S, Hirayama A. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound—the TOGETHER trial. *Circ J.* 2010;74(9):1922-8.
 38. Feng T, Huang X, Liang Q, Liang Y, Yuan Y, Feng L, Wu W, Xiao X, Han Y. Effects of Pitavastatin on Lipid-rich Carotid Plaques Studied Using High-resolution Magnetic Resonance Imaging. *Clin Ther.* 2017 Mar;39(3):620-9.
 39. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:518-35.
 40. Sabekkar A, Watts GF. New therapies targeting apoB metabolism for high-risk patients with inherited dyslipidaemias: what can the clinician expect? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27:559-67.
 41. Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genet Mol Res.* 2014;13(2):4260-6.
 42. Cheng Z, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction. *Curr Hypertens Rev.* 2009;5:158-65.
 43. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2011 Sep;28(9):811-23.
 44. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Long-term efficacy of pitavastatin versus simvastatin. *Adv Ther.* 2011 Sep;28(9):799-810.
 45. Gumprecht J, Gosbo M, Budinski D, Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Nov;13(11):1047-55.
 46. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michisbita I, Nozue T, Sugiyama S, Tsimikas S, Yoshida H, Ray KK. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):409-18.
 47. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(5):555-62.
 48. Kuribara Y, Douzono T, Kawakita K, Fujita S, Nachi S, Nagasaka Y. A large-scale, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALOTM Tablet) - Drug use investigation. *Jpn Pharmacol Ther.* 2007;35:9-40.
 49. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, Fujita K, Miki K, Masuda S, Horimatsu T, Hasuike T. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. *Circ J.* 2011;75(8):1951-9.
 50. Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REALCAD). NIH ClinicalTrials.gov: NCT01042730 [serial online] 2010. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042730>.

Современная позиция розувастатина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Н.Б. Горнякова, А.Б. Сумароков, Ю.А. Прус, И.В. Сергиенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, г. Москва

Абстракт

Ингибиторы синтеза холестерина (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, статины) показали себя реальным инструментом терапевтического воздействия на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Именно с появлением данного класса препаратов появилась возможность активного влияния на течение атеросклероза. Проведено большое количество экспериментальных, клинических исследований и мета-анализов, показавших достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности под влиянием статинов. В данном обзоре мы остановимся на наиболее значимых клинических исследованиях с применением оригинального розувастатина, наиболее эффективного в отношении снижения липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: статины, розувастатин, атеросклероз, липопротеиды низкой плотности, ишемическая болезнь сердца.

The modern position of the Crestor® in the treatment and prevention of cardiovascular diseases

N.B. Gornyakova, A.B. Sumarokov, Yu.A. Prus, I.V. Sergienko
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Inhibitors of cholesterol synthesis (inhibitors of HMG-CoA reductase, statins) have proved to be a real tool of therapeutic effect on the course of cardiovascular diseases. It was with the advent of this class of drugs that an active influence on the course of atherosclerosis appeared. A large number of experimental, clinical studies and meta-analyses showed a significant reduction in cardiovascular and total mortality under the influence of statins. In this review, we will focus on the most significant clinical studies using the original rosuvastatin, the most effective in reducing low-density lipoproteins.

Keywords: statins, rosuvastatin, atherosclerosis, low-density lipoproteins, ischemic heart disease.

Способность статинов реально снижать вероятность неблагоприятных событий была показана уже очень скоро после начала их изучения в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, которые продемонстрировали возможность снижения сердечно-сосудистых осложнений под влиянием терапии статинами примерно на 40%, что явилось уже на заре внедрения этих препаратов большим прогрессом для консервативных методов лечения. Снижение с помощью статинов уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме больного ишемической болезнью сердца (ИБС) на 30% позволяет на треть снизить вероятность развития осложнений коронарной болезни [1-2]. Известно 7 лекарственных препаратов - статинов. Это ловастатин, самый первый препарат в этой группе, симвастатин, правастатин, флувастатин, розувастатин и питавастатин. Последние два относятся к так

называемой четвертой генерации статинов и обладают наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, понижая уровень ХС ЛПНП на 45–50%.

Гиполипидемический эффект розувастатина (Крестор, «АстраЗенека») и его воздействие на маркеры воспаления

Розувастатин привлекает свое внимание как одно из наиболее мощных средств для изменения неблагоприятных сдвигов липидного спектра в организме больного с гиперлипидемией. Патологические механизмы при атеросклерозе имеют существенный липидный и иммунный компоненты. По мнению P.Ridker риск дальнейшего неблагоприятного течения заболевания на фоне интенсивной терапии статинами зависит от выраженности каждой из составляющих резидуального

риска – липидной и воспалительной [3]. Недостаточное внимание к эффективности лечения по отношению к каждой составляющей может сказаться на дальнейшем течении заболевания.

Розувастатин обладает отчетливым гиполипидемическим эффектом, что проявляется в снижении концентрации общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и повышении уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Уровень ОХС, ХС ЛПНП, ХС-не-ЛПВП под влиянием розувастатина снижается линейно в зависимости от дозы [4].

На фоне приема розувастатина отмечается снижение уровня триглицеридов, аполипопротеина В, изменение размеров частиц ХС ЛПНП, подъем концентрации ХС ЛПВП [5]. По данным исследования JUPITER концентрация липопротеина Lp(a) не претерпела изменений на терапии розувастатином; было отмечено лишь некоторое позитивное изменение в его распределении [6]. Влияние на степень снижения сосудистого риска было одинаковым при высоких и низких значениях концентрации Lp(a).

В 6-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании STELLAR, был отслежен эффект разных дозировок розувастатина (10, 20, 40, и 80 мг в сутки) в сравнении с другими статинами (аторвастатин 10, 20, 40, и 80 мг, симвастатин 10, 20, 40, и 80 мг; и правастатин 10, 20, и 40 мг). В этом исследовании наблюдали 2431 больной с гиперлипидемией (уровень ХС ЛПНП не выше 6,5 ммоль/л, а триглицеридов – не выше 4,5 ммоль/л).

При приеме розувастатина (10-40 мг) отмечено снижение целевого уровня ХС ЛПНП, согласно NCEP ATP III у 82-89% больных, что превосходило соответствующий показатель при терапии другими примененными статинами. При этом, на фоне приема розувастатина в дозе 10-40 мг, отмечено также наибольшее повышение концентрации ХС ЛПВП. Уровень триглицеридов удалось понизить с помощью розувастатина на 20-26%, что превосходило эффекты других использованных статинов. Аналогичное снижение на фоне розувастатина было получено в отношении концентрации Апо В с повышением уровня Апо-А-I на 8,8% в группе больных, принимавших 20 мг препарата. Спектр гиполипидемического действия в подгруппе больных метаболическим синдромом не отличался от эффектов, достигнутых в группе целом [7].

Сравнение эффективности розувастатина в стартовой дозе 10 мг с другими статинами (аторвастатин, симвастатин, правастатин) было проведено в исследовании MERCURY-I у больных первичной гиперхолестеринемией. Лечение розувастатином привело к существенно увеличению числа больных, достигших Европейских целевых уровней ЛПНП, принятых эталоном в то время (менее 116 мг/дл, или менее 3,0 ммоль/л). Так, к 16-й неделе лечения эта цель была достигнута

у 86% пациентов, получавших 10 мг розувастатина, у 80% пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг ($p < 0,05$), у 72% пациентов, получавших симвастатин 20 мг ($p < 0,0001$), и только у 66% пациентов, принимавших правастатин в дозе 40 мг ($p < 0,0001$). Безопасность и переносимость лечения розувастатином в этом исследовании были хорошими [8]. В последовавшем затем исследовании MERCURY-II был осуществлен переход с лечения симвастатином и аторвастатином на прием розувастатина, что позволило добиться значительного дополнительного снижения уровня липидов. Так к 16-й неделе исследования отмечено снижение уровня ХС ЛПНП с 32,1 до 53,7%, апоВ с 25,0 до 42,6%. Эти международные многоцентровые исследования наглядно показали наиболее выраженный по сравнению с другими препаратами липид-снижающий эффект розувастатина и утвердили его на позиции “наиболее мощного” статина [9].

Помимо способности снижать уровень липидов плазмы статины обладают рядом дополнительных, нелипидных эффектов, получивших название плейотропных, включая противовоспалительный, которые также способствуют эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Наиболее последовательный и значимый шаг в изучении влияния розувастатина на провоспалительные изменения плазмы крови было продемонстрировано в исследовании JUPITER. В исследование включались больные старше 60 лет без гиперлипидемии, но имевшие повышенный уровень С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом. Уровень ХС ЛПНП не превышал 3,4 ммоль/л, а уровень С-реактивного белка превышал 2,0 мг/л. В группе, получавшей розувастатин 20 мг/с наблюдалось 8901 человек, столько же вошло в группу сравнения. Применение розувастатином характеризовалось достоверным снижением частоты регистрации конечных точек, в том числе фатальной/нефатальной инфаркт миокарда зарегистрирован с частотой 0,17/100 человеко-лет наблюдения в группе вмешательства против 0,37 в референтной группе, $p = 0,0002$. Уровень С-реактивного белка снижался с исходного 4,2 мг/л до 1,8 (1,1-3,7) у больных, пролеченных на протяжении 48 месяцев. Наиболее успешным в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий было применение розувастатина в группе с повышенным уровнем С-реактивного протеина, даже при близких к норме показателях ХС ЛПНП [11].

В литературе последнего периода уточняются механизмы этих эффектов (например, роль генетически обусловленных полиморфизмов), выраженность нежелательных явлений при особых состояниях (например, у больных сахарным диабетом, хроническая болезнь почек (ХБП)), значение возрастного фактора, различия в эффективности

терапии в зависимости от расовых особенностей.

Представления об эффективности и безопасности розувастатина в основном сформировались на основе начальных исследований и не претерпели изменений в последующем. Лечение розувастатином характеризуется низкой частотой тяжелой миопатии, рабдомиолиза и почечной недостаточности. Новые случаи миопатии и рабдомиолиза по данным длительных клинических исследований составляет <0,1% и <0,01% соответственно [12]. Протеинурия, которая иногда встречается на фоне терапии розувастатином, вероятно вызвана ингибированием реабсорбции белков в канальцевом аппарате почек.

На фоне розувастатина возможен рост регистрации новых случаев сахарного диабета, уровня гликированного гемоглобина, особенно у пожилых и лиц с воспалительными заболеваниями.

В проведенных масштабных клинических вмешательствах не было отмечено роста онкопатологии по сравнению с плацебо.

Возможны лекарственные взаимодействия, связанные прежде всего с метаболическими превращениями в печени. Розувастатин не проходит предварительного метаболизма (стадия prodrug) и имеет минимальное количество активных метаболитов. Препарат характеризуется биоусвояемостью около 20%, он в основном связывается с белками (88%), почечная экскреция составляет 10%. Метаболизируется розувастатин на цитохроме CYP2C9 и в меньшей степени CYP2C19. Ингибирующее влияние могут оказать амиодарон, флуконазол, флувастатин, кетоконазол, в то время как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал оказывают активирующее влияние на эти процессы. Другой значимой для розувастатина точкой является органический трансмембранный анион-транспортный протеин OATP1B3, который ответственен за перенос лекарства из венозных синусов печени в гепатоцит. Ингибиторами этих процессов являются кларитромицин, циклоспорин, эритромицин, сакубитрил, телтромицин, рифампин; активаторы неизвестны [13].

Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном приеме розувастатина и антагонистами витамина К, циклоспорином, гемфиброзилом, и антиретровирусными агентами из-за повышения токсичности. Отсутствуют сообщения о клинически значимых взаимодействиях розувастатина и амиодарона. Комбинации с фенофибратом, эзетимибом, омега-3-жирными кислотами представляются безопасными.

Розувастатин в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Сахарный диабет (СД) 2 типа и метаболический синдром относятся к основным факторам риска ИБС, и характеризуются серьезными изменениями,

наблюдаемыми в липидном обмене больных этой патологией. Однако терапия статинами сопровождается увеличением частоты новых случаев сахарного диабета 2 типа. Больные, получавшие статины и у которых развился сахарный диабет часто имели еще до начала терапии статинами нарушенную толерантность к углеводам, инсулинорезистентность, метаболический синдром. Инсулинорезистентность и СД 2 типа связаны с изменениями липидного профиля, часто встречается гипертриглицеридемия. В наблюдательных исследованиях прослеживалась ассоциация сахарного диабета 2 типа и повышенной концентрацией частиц малого размера ХС ЛПНП и обратная связь с частицами большого размера ХС ЛПВП, что говорит о несомненной общности механизмов развития атеросклероза при сахарном диабете. Появление новых случаев заболевания вследствие проводившейся терапии требует длительного, специально организованного наблюдения за большой группой. В 2010 году был опубликован мета-анализ N Sattar et al, в котором было обнаружено на статистическом материале незначительное повышение частоты новых случаев диабета при лечении статинами. Авторы проанализировали данные 91140 обследованных лиц: один случай заболевания диабетом II типа возникал после четырех лет терапии у 253 наблюдаемых практически здоровых лиц [14]. В работе Preiss D et al, проанализировавших данные липидных исследований TNT, PROVE-IT, A to Z, IDEAL, SEARCH, были рассмотрены данные 32 752 больных, определялось более выраженное влияние интенсивной гиполипидемической терапии на возникновение новых случаев диабета по сравнению с средне дозой терапией [15]. Опубликованный вскоре мета-анализ Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators [16] "взвесил" риски возникновения диабета и риски основного сердечно-сосудистого заболевания. Польза от гиполипидемического действия статинов в виде снижения ХС ЛПНП была несравнимо выше, поскольку снижение концентрации липидов на 1 ммоль предотвращало 5,4 сердечно-сосудистых осложнений. Польза, таким образом, значительно превысила потенциальное нежелательное влияние. Эти данные были получены на больших массивах включенных в различные исследования лиц, принимавших препараты класса статинов. В мета-анализе Navarese F [17] произведена попытка вычленить значение отдельных статинов. Наиболее выраженное диабетогенное действие было отмечено у симвастатина, наименее выраженное – у правастатина; розувастатин занимал среднее положение, повышая вероятность появления диабета примерно на 25% по сравнению с плацебо. Carter et al сравнили влияние аторвастатина и розувастатина на возникновение диабета. Абсолютный риск развития диабета составил соответственно 31 и 34 новых случаев заболевания в расчете на 1000 человеко-лет [18].

Очевидно, что изучение подобных отсроченных побочных эффектов зависит от времени экспозиции и дозировок препаратов. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса и организации новых очень масштабных исследований. Тем не менее, больные, получающие статины, нуждаются в наблюдении за состоянием углеводного обмена и слежении за возможным возникновением отклонений в углеводном обмене.

Другой не менее важной проблемой снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных артериальной гипертензией на фоне приема статинов. В международном многоцентровом исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) у 12705 больных из 21 страны с разных континентов, со средним значением систолического артериального давления 136.6 ± 14.6 мм.рт.ст., ДАД 81.6 ± 9.3 мм.рт.ст, общим холестерином 5.2 ± 1.0 ммоль/л, ХС ЛПНП 3.2 ± 0.9 ммоль/л, ХС ЛПВП 1.3 ± 0.4 ммоль/л в течение 5,6 лет была проведена оценка возможности снижения риска развития сердечно-сосудистых (СС) событий у пациентов без ССЗ, имеющих средний (умеренный) риск их возникновения, при помощи статинов (розувастатин 10мг) и препаратов снижающих АД (комбинация: кандесартан 16мг и гидрохлортиазид 12.5мг). Уровень ХС ЛПНП снизился на 26.5% в группе активного лечения. Частота первой первичной комбинированной конечной точки сердечно-сосудистых событий таких как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульты была значительно ниже у тех, кто принимал розувастатин 3,7%, чем у тех кто принимал плацебо 4,8%, а так же второй первичной комбинированной конечной точки наступления СС смерти, не фатального острого инфаркта миокарда (ОИМ), не фатального инсульта, реваскуляризации, сердечной-недостаточности или успешной реанимации по поводу остановки сердца также были ниже в группе розувастатина 4,4% против 5,7%. Таким образом, применение розувастатина у пациентов без ССЗ, но со средним (промежуточным) риском их возникновения снижает риск ССЗ. [19].

Исследования возможности обратного развития изменений сосудистой стенки (регрессия атеросклероза) с помощью терапии розувастатином

Первым исследованием с поставленной целью изучения возможности обратного развития изменений сосудистой стенки (регрессия атеросклероза) явилось рандомизированное клиническое исследование REVERSAL. Сегодня это исследование ценно тем, что оно впервые показало возможность замедления развития коронарного атеросклероза с помощью статинов (использовался аторвастатин) Результаты данного исследования заложили

фундамент для основного положения тактики гиполипидемической терапии "чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем лучше" [20]. Стало ясно, что для решения столь сложной задачи необходимо применить весь комплекс методов визуализации - дуплексное сканирование артерий, внутрисосудистый ультразвук, ангиографию, инфракрасную спектроскопию, некоторые другие методики. При этом процесс обратного развития атеросклероза легче всего зарегистрировать, исследуя богатые липидами мягкие бляшки, которые, несмотря на свое недавнее появление несут серьезную угрозу из-за возможности внезапного подрыва основания, образования тромба [21]. Поскольку розувастатин и аторвастатин показали себя наиболее действенными средствами в обеспечении целевого уровня снижения ХС ЛПНП, именно с участием этих препаратов было выполнено большинство исследований с инструментальной оценкой регрессии атеросклероза.

Возможная роль розувастатина в реальном вкладе в процесс стабилизации и регрессии изменений сосудистой стенки рассматривалось, в частности, в рамках программы ГАЛАКТИКА. Это широкомасштабная программа клинических исследований с применением розувастатина, включившая 29 исследований, в которые вошли более 170 000 пациентов.

Внутрисосудистый ультразвук высокого разрешения (ВСУЗИ) позволяет диагностировать коронарный атеросклероз в тех случаях, когда при использовании «золотого стандарта» – коронароангиографии – результаты показывают чистые коронарные артерии. Применение ВСУЗИ позволило на качественно более высоком уровне оценить действие гиполипидемических препаратов еще на стадии необструктивного поражения артерий. В исследованиях ASTEROID по данным ВСУЗИ оценивалось влияние интенсивной терапии розувастатином (40 мг/с) на прогрессирование коронарного атеросклероза. Исследовались сегменты коронарных артерий в которых имелся стеноз 20-50 мм, протяженностью не менее 40мм. У 349 больных были получены данные парных ВСУЗИ исследований – исходно и через 24 месяца. Под влиянием розувастатина удалось понизить уровень ХС ЛПНП на 53,2% от исходного, причем у 75% больных среднее значение его было ниже 1,8 ммоль/л. В тоже время, несмотря на выраженный гиполипидемический эффект, у 21,9% больных объем бляшки продолжал свой рост. Значение исследования ASTEROID состоит том, что оно явилось в числе первых строгих доказательств возможности регрессии атеросклероза. Терапия розувастатином хорошо переносилась, не было отмечено случаев рабдомиолиза [22].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании METEOR ультразвуковым методом изучали динамику толщины слоя интима-медиа (ТИМ) в 12 участках сонных артерий на фоне длительного приема розувастатина лицами без

ИБС с относительно низким сердечно-сосудистым риском (10-летний фатальный риск менее 10% по Фрамингемской шкале). По результатам 2-летнего наблюдения 984 пациентов без ИБС с исходно умеренной гиперхолестеринемией в группе розувастатина отмечали регресс атеросклеротического поражения стенки сонных артерий и уменьшение

ТИМ на 0,0014 мм в год, в то время как у пациентов, получавших плацебо, показатель ТИМ неуклонно увеличивался на 0,0131 мм в год ($p < 0,001$). Таким образом, в исследовании METEOR было доказано влияние терапии розувастатином на динамику показателей среднего значения толщины слоя интима-медия в сонных артериях [23, 24].

Таблица 1. Исследования по оценке регрессии атеросклероза.

Акроним Автор, год	Характеристика исследования	Препарат, длит. курса, методы льных	Число больных	Основная цель	Итоги
METEOR, Boots ML et al, 2009 [23, 24]	Без ИБС, больные с низким риском, ТИМ каротидных артерий	РОЗУВ. 20–40 мг 24 мес; ТИМ сонных артерий	n = 984, осн. группа – n=702, плацебо – n=282	Оценка прогрессии атероскле- роза сонных артерий по индексу ТИМ	Показаны достоверные различия в скорости развития изменений стенки сосуда на фоне розувастатина
ORION Underhill HR et al, 2008 [27]	Больные с умеренной гиперхолес- теринемией	РОЗУВ 40 vs РОЗУВ 5 мг 24 мес, МРТ сонных артерий	N=43	Оценка прогрессии АСБ в сонных артериях по данным МРТ	Показано уменьшение индекса некротического ядра АСБ на фоне приема низких и высоких доз розувастатина по данным МРТ
ASTEROID, Nissen et al, 2006 [22]	Ангиографиро- ванные б-е ИБС со стенозом КА 20–50%	РОЗУВ. 40 мг 24 мес; ВСУЗИ, КАГ	N=349 парных исследо- ваний	Оценка регрессии АСБ по данным ВСУЗИ	Показана возможность регрессии при снижении ХС ЛПНП на 40%; преимущества ВСУЗИ перед КАГ
ASTEROID, Nissen et al, 2006 [22]	Ангиографиро- ванные б-е ИБС со стенозом КА 20–50%	РОЗУВ. 40 мг 24 мес; ВСУЗИ, КАГ	N=349 парных исследо- ваний	Оценка регрессии АСБ по данным ВСУЗИ	Показана возможность регрессии при снижении ХС ЛПНП на 40%; преимущества ВСУЗИ перед КАГ
SATURN, Puri Ret al, [25]	Ангиографиро- ванные б-е ИБС со стенозом КА >50%	РОЗУВ 40 мг/с vs АТОРВА 80мг/с. ВСУЗИ	N=1039	Оценка регрессии АСБ по данным ВСУЗИ	Показано уменьшение объема АСБ, более выраженное у больных ОКС
YELLOW Kini A et al, 2013 [26]	Ангиографиро- ванные больные под контролем и ИКС и ВСУЗИ	РОЗУВ 40 мг/ КАГ, ВСУЗИ, ИКС	N=87	Оценка регрессии АСБ по данным ИКС и ВСУЗИ	Показано уменьшение плотности АСБ мягких бляшек

Примечание: ВСУЗИ – внутрисосудистый ультразвук, РОЗУВ – розувастатин; АТОРВ – аторвастатин; ИКС – инфракрасная спектроскопия. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТИМ – толщина комплекса интима-медия; МРТ – магнитно-резонансная компьютерная томография; АСБ – атеросклеротическая бляшка; КАГ – коронароангиография; КА – коронарная артерия; ОКС – острый коронарный синдром.

Применение высоких доз статинов в 104 недельном исследовании SATURN (n=1039) аторвастатина, в дозе 80 мг в день, или розувастатина в дозе 40 мг в день позволило не только стабилизировать процесс за счет уменьшения воспалительной реакции в области атеросклеротической бляшки (АСБ), улучшения функции эндотелия, но вызвать уменьшение объема самой бляшки [25], 2011). В другом исследовании YELLOW интенсивная терапия розувастатином (40 мг/сут на протяжении семи недель) позволила снизить индекс некротического ядра (LCBI 4 мм), что указывает на снижение липидного содержимого атеромы [26]. Сопоставление данных внутрисосудистого ультразвукового исследования, инфракрасной спектроскопии и коронарной ангиографии позволило авторам говорить о изменении в составе ядра желтой бляшки.

В рандомизированном, двойном слепом исследовании ORION оценка изобращения сонных атеросклеротических бляшек исходно и через 24 месяцев лечения низкой (5 мг/сут) или высокой (40/80 мг/сут) дозами розувастатина проводилась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). У пациентов с умеренной гиперхолестеринемией, терапия и низкими и высокими дозами розувастатина была эффективна в снижении холестерина липопротеинов низкой плотности. Кроме того, розувастатин был связан со снижением индекса некротического ядра. Эти данные свидетельствуют о том, что терапия статинами может иметь положительный эффект на объем, плотность бляшек и их состава [27].

Розувастатин и исходы ишемической болезни сердца

К моменту выхода розувастатина на рынок было показано благоприятное влияние статинов на прогноз жизни больных ИБС на примере препаратов более ранних поколений. Исследования CORONA, AURORA, JUPITER, в которых применялся розувастатин, уточняли некоторые аспекты обнаруженных эффектов на группах больных с конкретной патологией, например, при наличии сердечной недостаточности.

В исследование CORONA наблюдали 5 тысяч больных (средний возраст 73 года) с систолической дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточностью II-IV класса NYHA. Ретроспективный анализ результатов исследования продемонстрировал тенденцию к снижению количества фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов (отношение шансов 16%; $p=0,05$). К интересным результатам работы CORONA следует отнести достоверное уменьшение количества

госпитализаций по всем причинам.. Прием 10 мг/с розувастатина на протяжении до 33 месяцев привел к четкому снижению концентрации ХС ЛПНП (от 3,54 ммоль/л до 1,96 ммоль/л – 43,8%), снижению уровня триглицеридов от 2,01 до 1,56 ммоль/л, С-реактивного белка от 3,1 мг/л до 2,1 мг/л. К интересным результатам работы CORONA следует отнести достоверное уменьшение количества госпитализаций по всем причинам. Не было отмечено каких-либо проблем с безопасностью терапии. Наоборот, “побочные явления” чаще регистрировались в группе плацебо [28].

Похожий результат был получен и в исследовании GISSI-HF [29]. Ожидаемого авторами снижения неблагоприятных исходов не удалось показать, поскольку прогноз в этой тяжелой группе больных определялся прежде всего проявлениями дисфункции левого желудочка, а не тяжестью поражения коронарного русла.

Переносимость лечения розувастатином 10 мг, как и в исследовании CORONA, у пациентов находившихся на регулярном гемодиализе была хорошей. Согласно основным выводам исследования AURORA лечение розувастатином в дозе 10 мг/сут больных с терминальной почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе, не влияло на комбинированную первичную конечную точку, включавшую сердечно-сосудистую смертность, а также не приводило к смерти от ИМ или инсульта [30].

Зато влияние розувастатина на течение коронарной болезни удалось четко продемонстрировать в исследовании JUPITER [11], в котором у 17802 пациентов в течение 2х лет изучали эффективность длительного приема розувастатина в дозе 20 мг/сут на сердечно-сосудистые исходы и общую смертность у лиц низкого риска. Время до смерти вследствие сердечно-сосудистых осложнений либо первого инсульта, ИМ, нестабильной стенокардии или реваскуляризации достоверно снизилось в группе активной терапии розувастатином на 44% ($p < 0,00001$), общая смертность – на 20% ($p < 0,02$). Максимальная польза от лечения была зарегистрирована у пациентов, достигших двойную цель: снижение ХС ЛПНП < 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л) и С-реактивного белка (СРБ) < 2 мг/л. Согласно вторичному анализу исследования показано, что лечение розувастатином приводило к достоверному и существенному снижению риска венозных тромбоэмболических осложнений на 43% ($p=0,007$) по сравнению с плацебо. По мнению авторов исследования, результаты JUPITER открыли большие возможности в первичной профилактике средней дозой розувастатина у лиц низкого риска, с нормальным уровнем ХС и высоким уровнем высокочувствительного СРБ. Данные

Таблица 2. Результаты некоторых исследований прогноза жизни с использованием терапии препаратом розувастатин

Акроним, автор, год, ссылка	Обследованный контингент	Длительность наблюдения	Ведущий итоговый результат	комментарий
JUPITER, Ridker PM et al, [11]	17802 практически здоровых лиц с нормальным уровнем ХС ЛПНП и повышением СРБ (в/ч)	1,9 года	44% снижения комбинированной конечной точки	Основное исследование по влиянию на прогноз
CORONA Kjekshus J et al 2007 [28]	5011 больных с старше 60 лет с ИБС и ХСН II–IV NYHA класса	33 мес	Уменьшение числа госпитализаций по ССЗ	Доминирующее влияние сердечной недостаточности на прогноз жизни
GISSI-HF Tavazzi L et al, 2008 [29]	4574 больных с ХСН II–IV NYHA класса	3,9 года	Влияния на исходы не отмечено	Доминирующее влияние ХСН на прогноз
AURORA, Fellström BC et al, [30]	2776 больных, наблюдаемых на гемодиализе	3,8 года	Влияния на конечные точки не обнаружено	Доминирующее влияние болезни почек на прогноз

Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; СРБ – С-реактивный белок; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

в измерении уровня СРБ под влияние терапии розувастатином включено в американские рекомендации (NCEP ATP IV). Розувастатин при острой коронарной патологии

Кардиопротективное действие розувастатина на течение и исходы острого инфаркта миокарда показано в исследовании AVATAR [31], работе Yun KH, 2011 [32]. По мнению авторов это свидетельствует, что примененная высокая доза розувастатина (40 мг) эффективно перипроцедурный некроз. В исследовании AVATAR 153 больных ОИМ находились на терапии розувастатином, Повышение уровня МВ фракции креатинкиназы и тропонина I после ангиопластики в группе, получавшей розувастатин отмечалось достоверно реже, чем в контроле. Благоприятных клеточных реакций у больного острым инфарктом миокарда на фоне приема розувастатина изучалось в работе

[31] Прием розувастатина 40 мг больными ОИМ благотворно воздействовал на клеточные взаимодействия, активацию тромбоцитов, провоспалительную реакцию [21]. Автор показал подавление образования агрегатов моноцит-тромбоцит и нейтрофил-тромбоцит, оказывающие влияние на течение атеротромбоза, снижение уровня VEGF, Р-селектина, sCD40L, RANTES, PF4 через 8 и 24 часа после начала болевого приступа.

Розувастатин при онкологических заболеваниях

В настоящее время активно изучается возможность благотворного влияния статинов на течение некоторых видов онкологической патологии, таких как рак молочной железы, коло-ректальный рак. Такое явление связывается с установленным

влиянием статинов на пролиферацию и миграцию клеток, что отвечает задачам терапии опухолевых заболеваний. Обсуждение данной темы началось после опубликования работы датских исследователей, обнаруживших по статистическим данным снижение смертности от онкологического заболевания. Было проведено сопоставление частоты онкозаболеваний в датской популяции за 1995-2007 годы среди лиц, принимавших статины до установления онкологического диагноза (n=18721), и среди никогда не принимавших статины лиц, также заболевших в указанный период раком (n=277204). Кумулятивная частота общей смерти среди лиц, лечившихся статинами (без разделения на отдельные препараты) до постановки онкодиагноза, оказалась ниже на 15% (p < 0,001) по сравнению с никогда не принимавшими статины. Данное исследование явилось основанием для дальнейшего поиска [33]. Например, в 2015 году началось сравнительное исследование влияния терапии розувастатином на фоне стандартной схемы радио- и химио-терапии онкозаболевания на течение болезни (исследование NCT02569645) [34], а также исследование терапии высокой дозой розувастатина в нарастающей дозировке 5-40 мг/с и эрлотиниба (противоопухолевый препарат, ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR) [35]. В тоже время связь между благоприятным влиянием применения статинов и исходами онкозаболеваний подвергается сомнению японскими исследователями [36], проводивших статистический анализ баз данных за 2004-2012 с многомиллионным количеством наблюдений. Таким образом, исследования роли розувастатина в кардиоонкологии находятся в стадии становления, что настоятельно требует дальнейших исследований в этой области [37].

Заключение

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) сегодня являются основными препаратами для лечения и профилактики ИБС и атеросклероза. За последние 30 лет эти препараты достаточно хорошо изучены в рандомизированных клинических исследованиях. В широкомасштабных клинических исследованиях со статинами продемонстрировано, что снижение числа сердечно-сосудистых ослож-

нений прямо пропорционально степени снижения уровня ХС ЛПНП. В современных рекомендациях по диагностике и лечению нарушений липидного обмена установлены новые низкие целевые уровни ХС ЛПНП. В идеале целью лечения должно быть по крайней мере 50 %-ное снижение уровня холестерина ЛПНП в плазме с последующим снижением до <2,5 ммоль/л (при отсутствии ИБС и других факторов риска) и <1,8 ммоль/л (при наличии ИБС и других факторов риска) [38]. Эти новые цели требуют более решительной политики назначения практикующими врачами естественных и синтетических статинов в адекватных дозах.

Розувастатин (Крестор) – полностью синтетический статин, обладающий максимальной ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА-редуктазы. В начальной дозе 10 мг/сут способен снизить уровень ХС ЛПНП на 50% от исходных значений. С начала 2000-х годов и до сегодняшнего дня накоплен колоссальный опыт применения этого препарата. По результатам сравнительных исследований продемонстрировано преимущество розувастатина в снижении уровня ХС ЛПНП во многих популяциях, включая больных ИБС, пациентов с МС, АГ и СД 2 и т.д. В этих работах еще раз продемонстрирована безопасность применения розувастатина по всему спектру применяемых доз (10–40 мг/сут). Накоплена большая информационная база влияния розувастатина в снижении уровня высокочувствительного СРБ.

Современные регрессионные исследования, вошедшие в программу ГАЛАКТИКА, где были использованы разные дозировки розувастатина – 5–40 мг/сут где изучались измерения ТИМ, с помощью высокотехнических методов диагностики, таких как МРТ, ВСУЗИ, ИКС позволившие диагностировать и мониторировать течение атеросклероза на разных этапах у лиц с низким и умеренным и высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, показали возможность остановки и даже обратного развития атеросклероза.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;393(344):1383-9.
2. Athyros VG, Mikhailidis DP, Paapgeorgiou AA, Symeonidis AN, Mercouris BR, Peblivaidis A, Bouloukos VI, Elisaf M; GREACE Collaborative Group. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREACE Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):627-37.

3. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerotic prevention coin. *Eur Heart J.* 2016;37:1720-2.
4. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD010254. doi: 10.1002/14651858.CD010254.
5. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(21):e468-e495. Epub 2016 Oct 17.
6. Khera AV, Everett B, Caulfield MP, Hantash FM, Woblgemuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein (a) Concentrations, Rosuvastatin Therapy and Residual Vascular Risk: An Analysis from the JUPITER Trial. *Circulation.* 2014;129(6):635-42.
7. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-60.
8. Schuster H, Barter P, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, Watkins C, Kallend D, Raza A; Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I study group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J.* 2004;147:705-13.
9. Ballantyne C, Raichlen J, Cain V, Nul D, Stein EA, Theroux P, Weiss R, Cain VA, Raichlen JS. Effect of switching high- and very high-risk patients to rosuvastatin from atorvastatin or simvastatin on achievement of new ATP III goals: MERCURY II. *Am Heart J.* 2006 May;151(5):975.e1-9.
10. Baygent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadden GJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646
12. McKeaney JM. Pharmacologic options for aggressive-low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefit versus risks. *Am J Cardiol.* 2005;148:60E-66E.
13. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(21):e468-e495. Epub 2016 Oct 17.
14. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
15. Preiss D, Seshasai S, Welch P, Murphy S, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatini MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. A Meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(24):2556-64.
16. Mibaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: a meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
17. Navarese EPI, Bufon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, Caputo S, Grzesk G, Kubica A, Swiatkiewicz I, Sukiennik A, Kelm M, De Servi S, Kubica J. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;111(8):1123-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
18. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shab BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ.* 2013;346:f2610. doi: 10.1136/bmj.f2610.
19. Yusuf S, Lonn EI, Pais PI, Bosch J, Lopez-Jaramillo PI, Zbu JI, Xavier DI, Avezum AI, Leiter LAI, Piegas LSI, Parkomenko AI, Keltai MI, Keltai KI, Sliwa K, Chazova II, Peters RJI, Held C, Yusuf K, Lewis BSI, Jansky PI, Khunti KI, Toff WDI, Reid CM, Varigos JI, Accini JLI, McKelvie RI, Pogue JI, Jung HI, Liu LI, Diaz RI, Dans AI, Dagenais GI; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2032-43. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
20. Jacobson TA. «The lower the better» in hypercholesterolemia therapy: a reliable clinical guideline? *Ann Intern Med.* 2000;133(7):549-54.
21. Sexton T, Wallace EL, Macaulay TE, Charnigo RJ, Evangelista V, Campbell CL, Bayley A, Smyth SS. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39:186-95.
22. Nissen SEI, Nicholls SJ, Si pabi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenbagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis? The ASTEROID trial. *JAMA.* 2008;295(13):1536-65.
23. Crouse JR III, Raichlen J, S, Riley WA. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. *JAMA.* 2007;297:1344-53.
24. Peters SA, Dogan S, Meijer R, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR 3rd, O'Leary DH, Evans GW, Raichlen JS, Bots ML. The use of plaque score measurements to assess changes in atherosclerotic plaque burden induced by lipid-lowering therapy over time: the METEOR study. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(9):784-95.
25. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-87.
26. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, Limaye A, Ali ZA, Sweeny J, Maehara A, Mebran R, Dangas G, Mintz GS, Fuster V, Narula J, Sharma SK, Moreno PR. Changes in Lipid Content After Short -Term Intensive Versus Standard Statin Therapy/ The YELLOW Trial (reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(1):21-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.058.
27. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, Kraiss LW, Parker DL, Saam T, Chu B, Takaya N, Liu F, Polissar NL, Neradilek B, Raichlen JS, Cain VA, Waterton JC, Hamar W, Hatsukami TS. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J.* 2008;155(3):584.e1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.018. Epub 2008 Jan 18.
28. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Buhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Jónosi A, Kamenská G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, Van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248-61.
29. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1231-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
30. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Sleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wöhrlich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177.
31. Cay S, Cagirci G, Sen N, Balbay Y, Durmaz T, Aydogdu S. Prevention of Peri-procedural Myocardial Injury using a Single High Loading Dose of Rosuvastatin. *Cardiovascular Drugs Ther.* 2010;24(1):41-7.
32. Yun KH, Shin IS, Shin SN, Choi JH, Kim SH, Rhee SJ, Lee EM, Yoo NJ, Kim NH, Oh SK, Jeong JW. Effect of previous statin therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J.* 2011;41(8):458-63. doi: 10.4070/kcj.2011.41.8.458.
33. Yun KH, Shin IS, Shin SN, Choi JH, Kim SH, Rhee SJ, Lee EM, Yoo NJ, Kim NH, Oh SK, Jeong JW. Effect of previous statin therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J.* 2011;41(8):458-63. doi: 10.4070/kcj.2011.41.8.458.
34. ClinicalTrials.gov Phase 2 Trial of Rosuvastatin (Crestor®) Combined With Standard Chemoradiation Therapy in the Treatment of High-Risk Locally Advanced Rectal Cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier:* NCT02569645.
35. Goss GD, Jonker DJ, Laurie SA, Weberpals JI, Oza AM, Spaans JN, la Porte C, Dimitroulakos J. A phase I study of high-dose rosuvastatin with standard dose erlotinib in patients with advanced solid malignancies. *J Transl Med.* 2016;14:83. doi: 10.1186/s12967-016-0836-6.
36. Fujimoto M, Higuchi T, Hosomi K, Takada M. Association between Statin Use and Cancer: Data Mining of Spontaneous Reporting Database and a Claims Database. *Int J of Medical Sciences.* 2015;12(3):223-33.
37. Atef H. Statins and Cancer Mortality: Do We Need Randomized, Controlled Trials? *J of Cancer Prevention & Current Research.* 2017;8(1):1-3.
38. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner , Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozogl L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.



К 80-летию Смирнова Владимира Николаевича

**Celebrating the 80th birth
anniversary of V.N. Smirnov**

17 мая 2017 года доктору биологических наук, профессору, академику РАН, руководителю лаборатории стволовых клеток человека НИИЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России Владимиру Николаевичу Смирнову исполнилось 80 лет.

Владимир Николаевич Смирнов в 1959 г. после окончания обучения в Ленинградском государственном университете поступил на работу в Институт медицинской радиологии Академии медицинских наук СССР. В 1968 г. Был приглашен Е.И. Чазовым в 4-ое Главное управление Министерства здравоохранения СССР, где стал заведующим отделом биохимии Центральной научно-исследовательской лаборатории. Там он подготовил и успешно защитил докторскую диссертацию. В эти годы проявились и развились организационные способности В.Н. Смирнова. Он был одним из первых ученых СССР, кто был командирован в США с целью прохождения длительной стажировки, что позволило ему заложить фундамент для будущего успешного советско-американского научного сотрудничества.

В 1973 г. в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР Владимиром Николаевичем была организована лаборатория метаболизма миокарда. По его инициативе были начаты оригинальные фундаментальные исследования по изучению молекулярно-клеточных механизмов возникновения и развития атеросклероза, которые получили высокую международную оценку и при-

знание. Впоследствии результаты двух из них были удостоены государственных наград СССР.

В 1981 г. было принято решение о создании в составе Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (ВКНЦ АМН СССР) принципиально нового для медицинской науки страны Института экспериментальной кардиологии (ИЭК), который с первого дня возглавил В.Н.Смирнов. Ядром ИЭК стала к тому времени сформировавшаяся и весьма успешно работающая лаборатория Владимира Николаевича. На этапе рождения, становления и последующей многолетней работы ИЭК проявились лучшие качества Владимира Николаевича как Директора и организатора – неформальное и энергичное отношение к делу; способность принимать неординарные решения; высокая требовательность к себе и сотрудникам; умение найти, пригласить, заечь, увлечь талантливых людей и главное – создать им хорошие условия и предоставить возможность работать. Высокое имя ВКНЦ АМН СССР, поддержка Государства, и академика Евгения Ивановича Чазова, энергия, харизма и пробивные способности Владимира Николаевича позволили ему качественно оборудовать Институт и создать инфраструктуру ИЭК, не уступающую ведущим мировым исследовательским организациям в области медицинской науки.

Как результат, Владимиру Николаевичу и его соратникам удалось создать уникальный творческий коллектив, в основе которого были молодые, талантливые, амбициозные люди разных специаль-

ностей, приглашенные из разных уголков страны, и получившие возможность работать в Москве. В начале 80 годов ИЭК был мощнейшей точкой роста советской медико-биологической науки. Попасты на работу в этот Институт мог далеко не каждый, а работать в нем считалось престижным. В Институте экспериментальной кардиологии успешно проводились и проводятся междисциплинарные исследования по клеточной и молекулярной биологии, строению сосудистой стенки, молекулярно-клеточным основам возникновения и развития атеросклероза, тромбоза и других заболеваний, иммунологии, электрофизиологии сердца, биомеханики и регуляции кровообращения, физиологии миокарда, генной инженерии, молекулярной эндокринологии, конструированию созданию новых поколений лекарств и диагностикумов, биотехнологии, разработке новых методов лечения, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний и многим другим проблемам. Это позволило создать серьезную научную репутацию ИЭК, а бренд Института открывал двери его сотрудникам в ведущие лаборатории мира, что позволило повысить планку добротности проводимых кооперативных исследований.

Под руководством В.Н.Смирнова подготовлено и защищено 11 докторских и 38 кандидатских диссертаций. Он уделял много внимания подготовке ученых из союзных республик, которые проходили стажировку в ИЭК, возвращались на родину и создавали новые творческие коллективы. Сегодня ученики и сотрудники Владимира Николаевича продолжают успешно работать не только в Институте экспериментальной кардиологии, но и по всему миру.

Им опубликованы сотни работ в ведущих научных зарубежных и отечественных журналах. Научно-

педагогическая, организационная и общественная деятельность В.Н.Смирнова получила широкое признание и высокую оценку, что нашло отражение в присуждении ему почетных званий лауреата Государственных (1978, 1985 гг.) и Ленинской (1982 г.) премий, а также в награждении государственными наградами: орденами «Знак Почета» и «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2007).

В.Н.Смирнов – активный участник международного научного сообщества. С 1973 года он являлся координатором Советско-американского сотрудничества, курировал проблему «Метаболизм миокарда». В 1980 и 1982 гг. был одним из основных организаторов проводившихся в Москве международных конгрессов: Международного общества по изучению сердца и Всемирного конгресса кардиологов. Он является председателем секции стран СНГ в престижном Международном обществе по изучению атеросклероза (IAS). В.Н.Смирнов является членом редакционных коллегий журналов: «Атеросклероз и дислипидемии», «Молекулярная биология», «Кардиологический вестник», «Current Opinion in Lipidology», «Molecular and Cellular Biochemistry».

Как человек творческий, Владимир Николаевич любит спорт (стрельба стендовая, лыжи, плавание); имеет настоящее мужское хобби – охоту; увлекается фотографией.

Дорогой Владимир Николаевич, поздравляем Вас с Юбилеем!

Желаем Вам здоровья, творческих успехов и реализации всех желаний в Ваших увлечениях!

Редакционная коллегия,
Национальное Общество Атеросклероза,
и сотрудники ИЭК

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

- В журнале «Атеросклероз и дислипидемии» публикуются оригинальные статьи и обзоры, связанные с исследованиями липидного метаболизма, маркеров воспаления и тромбоза, нарушений липидного обмена, патологии сосудов, факторов риска и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики атеросклероза и его осложнений.
- Вопросы, касающиеся публикации материалов и статей, должны направляться по электронному адресу JAD_cardio@mail.ru. Все рукописи принимаются через сайт www.noatero.ru или по электронной почте (JAD_cardio@mail.ru).
- Направление рукописи в редакцию автоматически означает согласие всех авторов данной рукописи с тем, что она будет рассмотрена на предмет возможности ее публикации в журнале.
- Все статьи рецензируются, публикация возможна только после получения положительной рецензии.
- Статья должна быть написана на русском языке. Название статьи, данные авторов и абстракт следует представить на двух языках, русском и английском.
- Печатный вариант рукописи должен иметь полуторный интервал, шрифт Times New Roman, размер 12, поля страницы по 2,0 см с обеих сторон, нумерацию страниц и содержание в следующем порядке: (1) титульная страница, (2) абстракт, (3) текст с соответствующими заголовками и заключением, (4) благодарности, (5) конфликт интересов, (6) список литературы. Текст должен быть представлен в формате Microsoft Word.
- Требуется сопроводительное письмо, в котором указываются полностью фамилия, имя, отчество авторов, должность, организация, электронная почта и личные подписи. Необходимо указать контактное лицо (автора, ответственного за переписку), его телефон (с кодом города и страны) и электронную почту.
- При оформлении текста используйте общепринятую международную систему единиц и сокращений при указании единиц измерения; при первом упоминании аббревиатуры как в тексте, так и в абстракте необходимо написать текст полностью, без сокращений, с указанием используемой аббревиатуры в скобках (далее расшифровка аббревиатуры не требуется); таблицы и рисунки располагаются по ходу текста (название указывается над таблицей/рисунком, а примечание в виде сноски со списком всех использованных аббревиатур в алфавитном порядке с расшифровкой – под таблицей/рисунком). Более детально с правилами оформления текста вы можете ознакомиться на сайте журнала (www.noatero.ru).
- В разделе «Благодарности» указываются лица, которые оказали помощь и поддержку при проведении исследования, но не отвечают критериям авторства.
- В разделе «Конфликт интересов» укажите все варианты финансовой и материальной поддержки исследования, описанного в рукописи, а также проделанной работы (например, номер гранта и финансирующую организацию, отдельного автора).
- Список литературы должен быть представлен в порядке цитирования. Ссылки на литературные источники должны быть приведены согласно принятому журналом стандарту (необходимо ознакомиться на сайте журнала www.noatero.ru). Указываются фамилии и инициалы всех авторов. Ссылки на русские печатные работы должны быть указаны на двух языках, русском и английском, согласно оригинальной публикации. Авторы несут ответственность за точность и полноту представленных ссылок на литературные источники, а также за точность и аккуратность цитирований, представленных в тексте.
- При подготовке рукописи к подаче на рецензию необходимо ознакомиться с полной версией раздела «Правила для авторов», размещенной на сайте журнала (www.noatero.ru).

1. Не принимаются статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал.
2. Редколлегия оставляет за собой право вносить изменения в публикацию. Присланные статьи не возвращаются.
3. Плата за публикации с авторов не взимается.

По всем вопросам обращайтесь в редакцию журнала «Атеросклероз и дислипидемии».