**Применение статинов для лечения больных атеросклерозом**

К.м.н., вед.н.с. А.А. Лякишев, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

В последние годы получены убедительные доказательства того, что гиполипидемическая терапия существенно снижает риск таких осложнений атеросклероза, как коронарная смерть, инфаркт миокарда, стенокардия и ишемический инсульт. Это стало возможным благодаря разработке и внедрению в практику нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ КоА) редуктазы, называемых статинами. Эффективность и безопасность длительного применения этих препаратов с целью лечения и профилактики атеросклероза показана в ряде рандомизированных, плацебо контролируемых многоцентровых исследований [1–5]. Настоящая статья посвящена вопросам лечения больных атеросклерозом одним из самых эффективных статинов – симвастатином.

**Фармакокинетика и фармакодинамика**

Симвастатин специфически подавляет активность ГМГ-КоА редуктазы, регулирующей скорость синтеза холестерина (ХС), в результате чего снижается пул ХС в клетках печени [6]. Вследствие этого увеличивается экспрессия рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП) на поверхности гепатоцитов, стимулируется захват ими частиц ЛНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) из плазмы крови посредством эндоцитоза. Симвастатин снижает также печеночный синтез и секрецию аполипопротеинов (апо) В-100 и липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов (ТГ) [7].

После всасывания из желудочно-кишечного тракта до 85% препарата захватывается печенью и лишь 5% активных метаболитов попадает в системный кровоток.

Гипохолестеринемический эффект отмечается уже через 3 дня после начала лечения, когда устанавливается стабильная концентрация препарата в крови. Максимальный эффект достигается через 4–6 недель. Общий ХС плазмы крови возвращается к исходному уровню через 1 месяц после отмены максимальной дозы симвастатина 80 мг. Терапевтический эффект симвастатина стабилен, явлений тахифилаксии при длительном лечении не наблюдается.

**Применение при лечении ишемической болезни сердца**

Целью гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является снижение и поддерживание ХС ЛНП на уровне ниже 100 мг/дл (<2,6 ммоль/л), что может быть достигнуто лишь с помощью средств, способных снижать этот показатель на 20–35%, не вызывающих серьезных побочных действий при длительном применении. Этим требованиям отвечают препараты, относящиеся к классу статинов.

Лечение симвастатином ведет к значительному стабильному снижению уровня общего ХС на 23–37% и ХС ЛНП на 27–48% в зависимости от суточной дозы [8–10], причем каждое удвоение дозы снижает дополнительно уровень ХС ЛНП на 6–7%. Отмечается также значительное снижение апо В и Е в плазме (на 15–25%). Выраженный терапевтический эффект в виде снижения ХС ЛНП не менее чем на 20% можно получить у 70% больных с гиперхолестеринемией (ГЛП) IIA типа. У больных с гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией (ГЛП IIA, IIБ) назначение симвастатина в дозе 20–80 мг/сут ведет к значительному стабильному снижению общего ХС и ХС ЛНП на 30–47%, ТГ на 20–40% и повышению липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на 5–15%. В результате такой важный показатель атерогенности плазмы крови как отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП снижается почти на 50%. Влияние симвастатина на концентрацию ТГ зависит от их исходного уровня – наибольшее снижение наблюдается у больных с наиболее выраженной триглицеридемией [11]. При фиксированной дозе симвастатина максимальный липидный эффект наступает через 4–8 недель. Наибольший срок непрерывного лечения симвастатином в настоящее время достигает 8–10 лет.

Эпидемиологические данные указывают на связь между концентрацией апо В содержащих липопротеинов в плазме крови – Е, С-III, (а) – и обратную связь липопротеина А-I с риском развития ИБС. Симвастатин снижает апо В на 15–23%, апо Е на 13–23%, апо С-III на 4–37%, не оказывает существенного влияния на размер и плотность частиц ЛНП.

Симвастатин высокоэффективен у больных с наследственной гетерозиготной формой гиперхолестеринемии, у которых на фоне лечения почти вдвое увеличивается количество ЛНП-рецепторов при небольшом изменении скорости синтеза ЛНП. Хорошие результаты получены при коррекции ненаследственной (полигенной) первичной ГЛП, вторичной ГЛП у больных сахарным диабетом и нефротическим синдромом [12]. Показано, что симвастатин может быть полезен в лечении ГЛП III типа, а также у больных с гомозиготной семейной ГЛП, у которых полностью отсутствуют ЛНП-рецепторы. Этот факт является подтверждением гипотезы о нерецепторном механизме действия статинов. Положительный эффект лечения симвастатином отмечен у больных, рефрактерных к комбинированному лечению другими гиполипидемическими препаратами (холестирамин, фибраты, никотиновая кислота). Соблюдение диеты для больных атеросклерозом, имеющих гиперлипидемию, является традиционным требованием. Однако высокая гиполипидемическая эффективность симвастатина позволяет во многих случаях относиться к этой рекомендации более либерально, что улучшает качество жизни больных.

При лечении статинами с ангиографическим контролем был обнаружен следующий парадокс: в большинстве исследований уже на первом году отмечалось существенное снижение частоты ишемических осложнений при небольшом абсолютном изменении диаметра пораженных артерий. Стало очевидным, что статины, кроме гиполипидемического действия, вызывают ряд других эффектов, положительно влияющих на морфологическое и функциональное состояние сосудистой стенки у больных атеросклерозом. Благоприятные результаты лечения статинами могут быть связаны со стабилизацией атеросклеротических бляшек, уменьшением их наклонности к разрыву. С другой стороны, выраженный гиполипидемический эффект, вызываемый статинами, может сопровождаться улучшением эндотелиальной функции, уменьшением наклонности коронарных артерий к спастическим реакциям. Имеется сообщение об улучшении эндотелиальной функции артерий предплечья, оцениваемой по степени реактивной гиперемии, после снижения уровня ЛНП на 28% с помощью симвастатина [13].

Динамику коронарного атеросклероза у больных ИБС, леченных симвастатином 20–40 мг/сут, изучали с помощью количественной коронарной ангиографии, проведенной с интервалом 2–4 года [10, 14]. Прогрессирование коронарного атеросклероза отмечалось у 32–54% больных, получавших плацебо, и у 23–35% больных на фоне лечения симвастатином, регрессия атеросклеротических поражений наблюдалась соответственно у 12 и 18% больных.

Подавление ГМГ-КоА редуктазы предотвращает увеличение синтеза ДНК и пролиферации клеток, вызываемые тромбоцитарным фактором роста. Показано, что статины подавляют пролиферацию интимы клеток в ответ на повреждение эндотелия различными агентами, например при баллонной ангиопластике. Способность к подавлению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток наиболее выражена у симвастатина и флувастатина и наименее – у правастатина.

Улучшение реологических свойств крови отмечено после 3 мес лечения симвастатином больных с ГЛП IIA типа в результате снижения повышенной вязкости крови и агрегации эритроцитов. Эти эффекты могут быть связаны как с гиполипидемическим действием симвастатина, так и со снижением уровня фибриногена. Статины могут также влиять на образование тромба, концентрацию фибриногена и С-реактивного белка в крови.

**Режим дозирования и уменьшение риска побочных эффектов**

Симвастатин назначается в дозе от 20 до 80 мг в сутки, однократно с вечерним приемом пищи или в 2 приема (утром и вечером). В последнем случае эффективность лечения несколько повышается. В связи с тем что биосинтез ХС осуществляется главным образом во время сна, вечерний прием препарата более эффективен, чем утренний. Начальная доза в 10 мг увеличивается на 10–20 мг через каждые 4 недели, если не достигнуто желаемого уровня общего ХС плазмы крови (менее 5,2 ммоль/л) при удовлетворительной переносимости предшествующей дозы. Доза симвастатина должна быть уменьшена при снижении общего ХС ниже 3,0 ммоль/л (130 мг/дл). Поддерживающее лечение симвастатином должно проводиться длительно (годами), если врач рассчитывает замедлить прогрессирование атеросклероза или вызвать его обратное развитие.

Противопоказанием к назначению симвастатина являются активные патологические процессы в печени, исходно повышенный уровень печеночных ферментов (более чем на 50% выше нормальных значений), индивидуальная непереносимость к препарату, беременность и кормление грудью.

Рекомендуется принимать симвастатин непосредственно перед приемом пищи, что способствует лучшему всасыванию препарата в кровоток. Симвастатин не влияет на фармакокинетику блокаторов b-адренергических рецепторов, антагонистов кальция, диуретиков, дигоксина, холестирамина, нестероидных противовоспалительных средств. Имеются данные об увеличении протромбинового времени и риска кровотечений у больных, принимающих антикоагулянты непрямого действия на фоне лечения симвастатином. В таких случаях рекомендуется более частый контроль показателей свертываемости крови.

Препарат хорошо переносится при длительном лечении. Из побочных действий, общая частота которых не превышает 1–2%, чаще всего встречаются диспепсические расстройства (метеоризм, тошнота, боли в животе). Более редко (0,1–1,0% больных) наблюдаются кожная сыпь, зуд. Как и при назначении гиполипидемических препаратов других классов, при лечении симвастатином, чаще в начальном периоде, возможно повышение уровня аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз в сыворотке крови (примерно у 1% больных). Если эти показатели увеличиваются не более чем в 3 раза выше верхней границы нормы и не сопровождаются появлением каких-либо клинических симптомов, отмены симвастатина не требуется. Еще более редко наблюдается повышение уровня щелочной фосфатазы, билирубина и креатинфосфокиназы. Последнее может сопровождаться симптомами миопатии (боли в мышцах, многократное увеличение уровня креатинфосфокиназы, возможна почечная недостаточность), что требует отмены препарата. Риск миопатий увеличивается у больных, получавших одновременно такие гиполипидемические препараты, как фибраты, никотиновую кислоту, а также циклоспорин, антибиотики класса макролидов, препараты, подавляющие активность ферментной системы цитохрома P-450 (CYP) 3A4 (противогрибковые средства, циметидин, метотрексат). Частота отмены препарата из-за побочных действий менее 2%. Лечение симвастатином рекомендуется временно прекращать у любого больного при развитии тяжелого состояния, включая острые инфекции, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические нарушения.

В ранних работах высказывались предположения, что симвастатин, проникая через гематоэнцефалический барьер, укорачивают продолжительность сна (за счет раннего пробуждения) и делают его прерывистым, причем этот эффект не зависит от гипохолестеринемического действия. В более поздних работах не найдено увеличения частоты нарушений сна у больных, принимающих симвастатин, в сравнении с больными, не принимающими лекарств или принимающими другие гиполипидемические препараты. При длительном назначении терапевтических доз симвастатина не наблюдалось патологических изменений в хрусталиках глаз у экспериментальных животных и у людей.

Для обеспечения безопасности лечения необходим биохимический контроль до назначения симвастатина, а также ежемесячно в период подбора дозы (первые 2–3 мес лечения), в последующий период поддерживающей терапии биохимические анализы можно делать 1 раз в квартал. Более тщательный контроль необходим у больных, употребляющих значительное количество алкоголя. Все побочные эффекты проходят при уменьшении дозы или отмене препарата.

**Комбинированная терапия**

Гиполипидемическая активность симвастатина выше, чем у секвестрантов желчных кислот (холестирамин, колестипол), фибратов (гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат). При сравнении симвастатина с такими фибратами, как гемфиброзил, безафибрат, у больных ИБС со смешанной гиперлипидемией (тип IIБ) оказалось, что симвастатин оказывает более выраженное влияние на общий ХС и ХС ЛНП, тогда как фибраты в большей степени снижают уровни ХС ЛОНП, ТГ и повышают ХС ЛВП.

Комбинация симвастатина с холестирамином теоретически обоснована и дает выраженный гиполипидемический эффект даже у больных с тяжелой наследственной ГЛП [15]. Во избежание связывания с секвестрантами желчных кислот, рекомендуется принимать симвастатин по меньшей мере через 4 ч после приема холестирамина.

Особенно трудной задачей является лечение ИБС у больных с семейной комбинированной гиперлипидемией, у которых имеется сочетание нарушений липидного обмена, повышен риск тромбообразования и снижена фибринолитическая активность крови. В таких случаях привлекательным выглядит сочетание статинов с фибратами, которые существенно снижают уровень ТГ, фибриногена и повышают ЛВП. Недавно достигнуто согласие о том, что статины являются препаратами первого выбора у больных с умеренной гипертриглицеридемией [7]. Больным с выраженной гипертриглицеридемией (более 500 мг/дл) в первую очередь показано лечение фибратами или никотиновой кислотой.

По данным V.Athyros и соавт. [16], у 254 больных с семейной комбинированной гиперлипидемией, лечившихся комбинацией 20 мг симвастатина с гемфиброзилом (1200 мг) или ципрофибратом (100 мг/сут) на протяжении от 1 года до 4 лет, отмечено более выраженное влияние на липидные факторы риска ИБС, чем при монотерапии симвастатином. При этом не было случаев миопатии, уровень креатинфосфокиназы оставался нормальным, 4 больных (1,6%) прекратили лечение из-за повышения уровня АСТ или АЛТ более чем в 3 раза. Таким образом, некоторым больным ИБС с особенно высоким риском прогрессирования атеросклероза, у которых не только повышен уровень ЛНП, но имеется также высокий уровень ТГ или низкий уровень ЛВП, симвастатин может быть назначен в комбинации с фибратами или никотиновой кислотой. При этом необходим более частый (не реже одного раза в 3 мес) клинический и биохимический контроль.

**Оценка эффективности статинов (исследование 4S)**

В Скандинавское исследование (4S) по вторичной профилактике ИБС [1] было включено 4444 больных ИБС, мужчин и женщин в возрасте от 35 до 70 лет с исходным уровнем общего ХС от 213 до 310 мг/дл (5,5–8,0 ммоль/л, в среднем 6,7 ммоль/л). Больные были рандомизированы на лечение симвастатином или плацебо, наблюдение продолжалось от 4,9 до 6,3 года, в среднем 5,4 года. Врачебный осмотр, регистрация ЭКГ и биохимические анализы крови выполнялись через 6 нед, 12 нед, 6 мес и далее 2 раза в год.

Целью лечения симвастатином было снижение и поддержание общего ХС в пределах 3,0–5,2 ммоль/л. Начальная доза препарата составляла 20 мг/сут, в дальнейшем у 37% больных она была увеличена до 40 мг/сут и только у двоих уменьшена до 10 мг/сут. Уже через 6 нед лечения общий ХС снизился на 25%, ЛНП на 35%, ТГ на 10%, индекс ХС/ЛВП на 39%, уровень ЛВП увеличился на 8%. Через 1 год у 77% больных уровень ХС был ниже 5,2 ммоль/л. Эти изменения поддерживались постоянно на протяжении всего периода наблюдения за больными.

В результате лечения симвастатином коронарная смертность снизилась на 42% (p<0,00001), общая смертность – на 30% (p<0,0003), частота основных коронарных катастроф (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть, успешная реанимация после остановки сердца) уменьшилась на 34% (p<0,00001), количество операций коронарного шунтирования и баллонной ангиопластики снизилось на 37% (p<0,00001). Благоприятный эффект лечения наблюдался независимо от исходного уровня ХС, пола и возраста больных [17, 18]. Снижение общей и сердечно-сосудистой смертности в этом исследовании не сопровождалось увеличением смертности от заболеваний, не связанных с атеросклерозом. Таких убедительных доказательств эффективности гиполипидемической терапии не удавалось достичь ранее ни одним из методов воздействия на атеросклероз.

Лечение симвастатином сопровождалось статистически достоверным уменьшением риска стенокардии на 26% (p<0,0001), сердечной недостаточности на 21% (p<0,015) и перемежающейся хромоты на 38% (p=0,013). Частота шумов, выслушиваемых над сонными артериями, была на 48% меньше, а риск ишемического инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения на 28% (p=0,033), чем в группе плацебо. Метаанализ 16 исследований со статинами, включающий 29 000 больных со средним сроком наблюдения 3,3 года, показал снижение риска инсульта на 29% и общей смертности на 22% [19].

Большой интерес представляют данные исследования 4S о влиянии симвастатина на больных с сочетанием ИБС и сахарного диабета II типа (n=202). Положительный эффект лечения симвастатином у этой группы больных был более выраженным, чем у больных ИБС без диабета: общая смертность снизилась на 43%, смертность от ИБС на 36%, риск основных коронарных событий на 55% (p=0,002), инсульта на 54%.

**Заключение**

К середине 90-х годов стало ясно, что больным с клиническими проявлениями атеросклероза (ишемическая болезнь сердца или мозга, перемежающаяся хромота, аневризма аорты) с уровнем ХС более 5,0 ммоль/л показано назначение симвастатина [1–5] с целью снижения ХС ЛНП ниже 2,6 ммольл (100 мг/дл) [20]. Столь же интенсивной гиполипидемическая терапия должна быть у больных сахарным диабетом II типа, имеющих особенно высокий риск развития ИБС. Лечение симвастатином у таких больных должно быть начато в момент постановки клинического диагноза, при этом ошибочной является рекомендация проводить одно только диетическое лечение в течение нескольких месяцев.

Таким образом, симвастатин является высокоэффективным и безопасным гиполипидемическим препаратом, пригодным для длительной терапии больных атеросклерозом.