

# СТАТИНЫ КАК КОМПОНЕНТ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

УДК 616.13-004.6 + 615.015  
<https://doi.org/10.7816/RCF17479-82>

© **А.И. Данилов, С.Н. Козлов, А.В. Евсеев**

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

Для цитирования: Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Статины как компонент гиполипидемической терапии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 79–82. <https://doi.org/10.7816/RCF17479-82>

Поступила: 02.10.2019

Одобрена: 12.11.2019

Принята: 18.12.2019

Статины являются основным классом лекарственных средств, которые применяются для лечения пациентов с гиперлипидемиями и атеросклерозом. За последние десятилетия проведены десятки рандомизированных клинических исследований с данной группой препаратов. По их результатам было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от

пола, возраста, исходного уровня холестерина. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 6 препаратов этого класса: аторвастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, розувастатин и флувастатин.

◆ **Ключевые слова:** статины; холестерин; сердечно-сосудистые заболевания.

## STATINS AS A COMPONENT OF LIPID-LOWERING THERAPY

© *A.I. Danilov, S.N. Kozlov, A.V. Evseev*

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

For citation: Danilov AI, Kozlov SN, Evseev AV. Statins as a component of lipid-lowering therapy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):79-82. <https://doi.org/10.17816/RCF17479-82>

Received: 02.10.2019

Revised: 12.11.2019

Accepted: 18.12.2019

Statins are the main class of drugs that are used to treat patients with hyperlipidemia and atherosclerosis. Over the past decades, dozens of randomized clinical trials with this group of drugs have been conducted. Their results showed a significant reduction in cardiovascular and overall mortality, regardless of gender,

age, baseline cholesterol levels. Currently, 6 drugs of this class are registered in the Russian Federation: Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin and Fluvastatin.

◆ **Keywords:** statins; cholesterol; cardiovascular diseases.

Сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом месте по распространенности среди населения экономически развитых государств. Они же остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности среди жителей этих стран [1, 2].

В 1980 г. в журнале «Atherosclerosis» была опубликована первая статья о снижении уровня общего холестерина у пациентов, страдавших ишемической болезнью сердца (ИБС), на фоне применения первого несерийного статина — компактина в дозе 50 мг/сут. Снижение уровня холестерина составило к 4-й неделе лечения 27 % [3].

Клинический интерес к созданию препаратов, снижающих уровень холестерина крови, сформировался в послевоенные годы XX в., когда теория Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова нашла свое подтверждение в работах J.W. Gotman, установившего связь уровня липопротеидов с риском развития ИБС, а также в результате крупного международного исследования Seven Country Study, доказавшего связь гиперхолестеринемии с риском развития ИБС. Результаты 15-летнего наблюдения в серии работ Фра-

мингемского исследования (1949–1966 гг.) окончательно установили прямую тесную корреляционную связь уровня холестерина плазмы крови и риска развития ИБС [4].

В 1971 г. А. Endo предположил, что одним из механизмов антибактериальной активности грибов является секреция веществ, блокирующих синтез холестерина в клеточной стенке бактерий. В серии экспериментальных работ был определен самый мощный ингибитор синтеза холестерина — продукт, производимый грибом *Penicillium citrinum*. Это вещество получило название ML-236B, компактин. Этот препарат стал первым в мире статином. Эффект компактина был подтвержден M. Brown на культуре гепатоцитов, а в 1980 г. эффект статина был подтвержден клинически. Параллельно с А. Endo работы по анализу влияния продуктов, синтезируемых грибами и влияющих на синтез холестерина, проводились в Техасе профессором А.W. Alberts. В этом исследовании изучался гриб *Aspergillus terreus*. Его секрет был назван мевенолином (впоследствии более звучным — ловастатином). Именно этот

препарат, известный нам под торговым наименованием Мевакор, был запущен в промышленное производство в 1979 г. [5].

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

Все статины ингибируют активность гидрокси-метилглутарил КоА (ГМГ-КоА) редуктазы в разной степени. По принципу конкурентного антагонизма молекула препарата связывается с частью рецептора коэнзима А, с которой взаимодействует этот фермент. Ингибирование активности ГМГ-КоА редуктазы приводит к серии реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходит компенсаторное повышение активности рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и, соответственно, ускорение катаболизма холестерина ЛПНП. Статины обладают как гипополипидемическими, так и негипополипидемическими (плейотропными) эффектами, к которым относят противовоспалительное, антипролиферативное и антиоксидантное действие. Степень снижения уровня холестерина ЛПНП зависит от дозы статина [6].

Влияние статинов на уровни триглицеридов (ТГ) зависит от их исходных значений. Это связано с тем, что наряду со снижением уровня холестерина ЛПНП статины интенсифицируют процесс катаболизма липопротеидов очень низкой и промежуточной плотности, в составе которых есть ТГ. В среднем статины снижают уровень ТГ на 15–20 % [6, 7].

Влияние статинов на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), являющихся антиатерогенной фракцией, до конца не изучено. Оно может быть связано как с ингибированием активности белка, переносящего эфиры холестерина, так и с уменьшением количества частиц липопротеидов очень низкой плотности и ЛПНП в плазме крови вследствие их усиленного катаболизма. В сравнительных исследованиях показано, что розувастатин, симвастатин и флувастатин в большей степени повышают уровень холестерина ЛПВП, чем другие статины [6, 7].

## ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В период с 1979 по 1994 г. происходило накопление опыта применения статинов. В клиническую практику был внедрен второй статин — симвастатин. В многочисленных работах оценивалась его эффективность и безопасность.

Важнейшая роль статинов, как препаратов, приводящих к снижению уровня холестерина, стала очевидной всем клиницистам после опубликования исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Interven-

tion Trial). Наблюдение за 12866 пациентами с высоким сердечно-сосудистым риском в возрасте 35–57 лет в течение 7 лет показало, что контроль и коррекция факторов риска приводили к снижению сердечно-сосудистой смертности с 19,3 случаев в группе контроля до 17,9 случаев на 1000 пациентов в группе активного воздействия. Было установлено, что самый высокий уровень смертности наблюдался при значении холестерина сыворотки крови  $\geq 7,75$  ммоль/л, минимальный — при уровне холестерина 4,14 ммоль/л [8].

Накопленные данные позволили сформулировать идею эпохального исследования Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). В это исследование было включено 4444 пациента с ИБС в возрасте от 35 до 70 лет с уровнем холестерина от 5,5 до 8 ммоль/л. Продолжительность наблюдения составила 5,4 года. Сравнение результатов в группе активного лечения ( $n = 2221$ ) с результатами в группе плацебо ( $n = 2223$ ) показало, что риск смерти снизился на 30 % (с 8,5 до 5,0 %). В группе пациентов, получавших симвастатин, отмечено снижение уровня холестерина на 25 %, ЛПНП — на 35 % и повышение уровня ЛПВП на 8 %. Такое снижение уровня ЛПНП привело к 42 % снижению риска коронарной смерти и 37 % снижению риска вмешательств на коронарных артериях. Эффект контроля уровня ЛПНП впервые был доказан в группе пациентов с сахарным диабетом [9].

Историческое значение исследования 4S заключается в том, что впервые была доказана возможность снижения общей смертности на терапии статинами.

В 2003 г. в исследовании STELLAR было проведено прямое сравнение «мощности» розувастатина, аторвастатина, правастатина и симвастатина. Сопоставлялись дозы от стартовых до максимальных (аторвастатин — 80 мг и симвастатин — 80 мг). Влияние на исходный уровень ЛПНП изучалось в течение 6 недель (см. таблицу). Полученные данные позволяют условно считать, что удвоение дозы статинов добавляет к мощности предшествующей дозы от 4 до 7 %. Такой упрощенный подход к подбору дозы получил название «правило 6 %» [6, 7].

Самый крупный метаанализ по оценке влияния уровня снижения ЛПНП на риск развития сердечно-сосудистых событий был выполнен в 2010 г. и включил в себя 26 контролируемых клинических исследований с участием 170 тыс. пациентов. Среднее время наблюдения составило 5,1 года. Особенность метаанализа — расчет снижения риска сердечно-сосудистых событий на уровень снижения ЛПНП (за 1 ед. анализа был принят уровень 1 ммоль/л). Анализ показал, что снижение ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к 10 % снижению риска общей смерти, 20 % снижению риска сердечно-сосудистой смертности, 11 % снижению риска сердечно-сосудистых событий, но не влияет на риск возникновения нарушений мозгового кровообращения. В рамках данного метаанализа не удалось доказать, что уровень снижения ЛПНП на 2–3 ммоль/л

■ Изменение исходного уровня липопротеидов низкой плотности и высокой плотности, триглицеридов и общего холестерина на фоне применения статинов

Параметр	Доза, мг	Препарат			
		розувастатин	аторвастатин	симвастатин	правастатин
ЛПНП	10	-45,8	-36,8	-28,3	-20,1
	20	-52,4	-42,6	-35,0	-24,4
	40	-55	-47,8	-38,8	-29,7
	80	-	-51,1	-45,8	-
ЛПВП	10	+7,7	+5,7	+5,3	+3,2
	20	+9,5	+4,8	+6,0	+4,4
	40	+9,6	+4,4	+5,2	+5,6
	80	-	+2,1	+6,8	-
ТГ	10	-19,8	-20,0	-11,9	-8,2
	20	-23,7	-22,6	-17,6	-7,7
	40	-26,1	-26,8	-14,8	-13,2
	80	-	-28,2	-18,2	-
Общий холестерин	10	-32,9	-27,1	-20,3	-14,7
	20	-37,6	-31,8	-25,7	-17,2
	40	-40,2	-35,8	-27,9	-21,9
	80	-	-38,9	-32,9	-

Примечание. ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды.

приведет к пропорциональному 2–3-кратному снижению риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой пациентов с уровнем снижения ЛПНП на 1 ммоль/л [10].

### ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ СТАТИНОВ

Нежелательные реакции при лечении статинами связаны главным образом с повышением активности сывороточных трансаминаз и с поражением скелетных мышц (развитие миопатии и рабдомиолиза).

Биохимический мониторинг ферментов аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза (АСТ/АЛТ) остается основным критерием оценки функции печени во время терапии статинами. В случае повышения активности АСТ/АЛТ более чем в 3 раза, статины нужно отменить. Если активность АСТ/АЛТ увеличивается менее чем в 3 раза, лечение можно продолжить с периодическим (один раз в 3 месяца) контролем ферментов [6].

Пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом или жировым гепатозом с нормальным уровнем печеночных ферментов терапия статинами не противопоказана [6].

По данным метаанализа среди 875 000 пациентов, получавших статины, рабдомиолиз был зарегистрирован у 42 больных (0,005 %). Риск развития миопатий и рабдомиолиза выше у лиц пожилого возраста, женщин, больных почечной/печеночной недостаточностью, гипотиреозом, а также в случаях сопутствующей терапии циклоспорином, фибратами и макролидами [11].

Перед назначением статинов необходимо провести анализ на уровень креатинфосфокиназы (КФК). У лиц пожилого возраста с гипотиреозом, сахарным диабетом 2-го типа, хронической почечной недостаточностью, получающих комбинированную терапию статинов с фибратами, определение КФК рекомендуется повторять через каждые 3 месяца в течение первого года терапии. Мониторинг КФК у больных без симптомов миопатии, получающих терапию статинами, не требуется [6, 11].

На фоне приема статинов возможны нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, запоры) и нервной системы (бессонница, головные боли). Как правило, эти явления исчезают в течение первых 2–3 недель лечения или после снижения дозы [6].

Статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышение активности АСТ и АЛТ > 3 ВПН (высшие показатели нормы), КФК > 5 ВПН) и абсолютно противопоказаны беременным и кормящим женщинам [6].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статины являются основным классом лекарственных средств, которые применяют для лечения пациентов с гиперлипидемиями и атеросклерозом. За последние десятилетия проведены десятки рандомизированных клинических исследований с данной группой препаратов. По их результатам было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой

и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня холестерина.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 6 препаратов этого класса: аторвастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, розувастатин и флувастатин. Наибольший период полувыведения розувастатина (19 ч) и аторвастатина (14 ч) объясняет их более выраженный гиполлипидемический эффект по сравнению с другими статинами.

С учетом того что даже при высоких дозах статинов ряд пациентов не достигают целевых уровней ЛПНП, дальнейшая оптимизация значений ЛПНП возможна только при назначении комбинированной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов А.И., Литвинов А.В., Козлов С.Н., и др. Многоликая ацетилсалициловая кислота (к 120-летию создания антиагреганта) // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27. – № 1. – С. 79–82. [Danilov AI, Litvinov AV, Kozlov SN, et al. Many faces of acetylsalicylic acid (on the 120th anniversary of the discovery of the antiplatelet). *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2018;27(1):79-82. (In Russ.)]
2. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Антагонисты альдостерона в кардиологической практике // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 73–77. [Danilov AI, Kozlov SN, Evseev AV. Aldosterone antagonists in cardiology practice. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):73-77. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7816/RCF17273-77>.
3. Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1980;35(3):259-266. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(80\)90124-0](https://doi.org/10.1016/0021-9150(80)90124-0).
4. Gofman JW, Lindgren F, Elliott H, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Science*. 1950;111(2877):166-186. <https://doi.org/10.1126/science.111.2877.166>.
5. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. *J Antibiot (Tokyo)*. 1976;29(12):1346-1348. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.29.1346>.
6. Кухарчук В.В., Коновалов А.А., Сусеков А.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр // Атеросклероз. – 2012. – Т. 8. – № 2. – С. 61–93. [Kukharchuk VV, Kononov AA, Susekov AV, et al. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendatsii. V peresmotr. *Ateroskleroza*. 2012;8(2):61-93. (In Russ.)]
7. Арутюнов А.Г., Арутюнов Г.П. Коррекция статинами сердечно-сосудистого риска. Проблемы и нерешенные вопросы на современном этапе // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 193–212. [Arutyunov AG, Arutyunov GP. Correction of cardiovascular risk with statins. Challenges and unsolved issues at the current stage. *Serdtsje*. 2015;14(4):193-212. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/rhj.2015.4.2093>.
8. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA*. 1982; 248(12): 1465-1477.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-1389. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90566-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90566-5).
10. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-494. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>.
11. 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):1267-1278. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67394-1).

### ♦ Информация об авторах

Андрей Игоревич Данилов — канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru.

Сергей Николаевич Козлов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: snk@antibiotic.ru.

Андрей Викторович Евсеев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

### ♦ Information about the authors

Andrey I. Danilov — PhD, Assistant, Department of Clinical Pharmacology. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru.

Sergey N. Kozlov — Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Clinical Pharmacology. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: snk@antibiotic.ru.

Andrey V. Evseev — Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Physiology, Research Center. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.