

УДК 616-092:612.123-07-08

Н.В. ТОПЧИЙ, к.м.н.; А.С. ТОПОРКОВ, к.м.н.

1 Московский государственный университет имени И.М. Сеченова, ЦНИИ гастроэнтерологии, г. Москва

НОВЫЕ ДОСТУПНЫЕ СРЕДСТВА В ЛИКВИДАЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

В обзоре литературы приведены современные сведения о диагностике и лечении нарушений липидного обмена. В настоящее время данное заболевание является одной из насущных проблем не только клиники внутренних болезней, но и медицинской практики в целом. Рассмотрены особенности липидного обмена при различных заболеваниях. Обсуждается влияние нарушений липидного обмена на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Анализируются подходы к патогенетически обоснованной терапии нарушений липидного обмена.

Ключевые слова: нарушение липидного обмена, эпидемиология, причины, патогенез, диагностика, лечение.

В настоящее время нормализация липидного обмена является одной из ключевых позиций большинства лечебных и профилактических программ. Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает примерно 700 человек на 100 тысяч населения. Эти показатели гораздо выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии. При этом максимальные различия в смертности населения (от 5 до 20 раз) наблюдаются в наиболее трудоспособном возрасте от 25 до 64 лет. И если в большинстве экономически развитых стран за последние 20–30 лет наблюдается постоянное снижение смертности как в результате первичной, так и вторичной профилактики ССЗ, то в России только после 2003 г. отмечается небольшое снижение этого показателя. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 51% и мозговой инсульт – 27%, которые обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий. Завершившиеся по программе ВОЗ патоморфологические исследования показали, что в России атеросклероз развивается в молодом возрасте, у лиц моложе 50–55 лет, протекает тяжело. От атеросклеротического поражения сосудов в России в возрасте до 45 лет страдают 30% населения, а в возрасте до 15 лет – 10% [1, 3, 6].

В рандомизированных клинических исследованиях (4S, CARE, LIPID, HPS, ASCOT-LLA) показано, что регулярный прием статинов в течение 5–6 лет уменьшает число повторных осложнений ИБС, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертельных исходов на 25–40%, ишемических инсультов – на 25–30%, снижает риск хирургического восстановления сосудов (в том числе чрескожной ангиопластики, аортокоронарного шунтирования) на 22–37% в плацебо-контролируемом исследовании. Эти достижения коррелируют со снижением общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности ХС ЛНП на 25–30% и 30–35%, соответственно [1, 6, 26, 28].

Холестерин (ХС) относится к липидам плазмы наряду с триглицеридами (ТГ) и фосфолипидами, выполняет важные биохимические функции, необходим для синтеза стероидных и половых гормонов, образования желчи, входит в состав всех клеточных мембран организма. ХС синтезируется главным образом в печени из ацетата. Важным этапом синтеза ХС является превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА) в мелавоновую кислоту при участии фермента ГМГ-КоА редуктазы. По-

мимо печени, ХС в меньших количествах синтезируется во многих других органах, 20–30% ХС поступает в организм с пищей. ХС, поступивший в просвет тонкого кишечника в составе желчных кислот, подвергается обратному всасыванию и вновь поступает в печень (энтерогапатический путь циркуляции ХС).

Накопление равновесного содержания ХС в крови происходит прямо пропорционально скорости накопления ХС в крови и обратно пропорционально эффективной постоянной (константе) скорости распада ХС в организме и обусловлено взаимодействием процессов удаления ХС из кровеносного русла с процессами утилизации ХС в организме в целом [8]. Таким образом на процесс накопления ХС в организме влияют как пищевой ХС, так и накопившийся ХС вследствие нарушения обмена веществ. Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта вмешиваются в обмен ХС, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток хозяина, синтезирующие эндогенный ХС. В то же время прием некоторых антимикробных препаратов, например, метронидазола, эритромицина, ванкомицина и др., значительно снижает конверсию ХС в последующие продукты его обмена [14, 18]. Содержание ХС остается высоким, а при исчерпании компенсаторных возможностей организма развивается гиперхолестеринемия (ГХС). Одновременно усиленный синтез ХС может быть обусловлен микроорганизмами хозяина. Установлено, что перенасыщение печеночной желчи ХС является обязательным, но отнюдь недостаточным фактором для возникновения холестериновых камней в желчном пузыре. В процессе перенасыщения немаловажную роль играет активация резорбтивных процессов в крупных желчных протоках в отношении воды и суммарных желчных кислот. Исследования последних лет показали, что одной из причин изменения литогенных свойств желчи является изменением активности рецепторов ХС ЛПНП гепатоцита. В условиях длительной гиперхолестеринемии активность этих рецепторов падает, что приводит к снижению синтеза желчных кислот. Изучение причин солюбилизации (коллоидного растворения) ХС в желчи и антинуклеирующих факторов показало значение аполипопротеидов А1 (Аро А1) и В (Аро В) в этих процессах. При холестерозе в пузырной желчи увеличено содержание Аро А1 и уменьшено содержание Аро В. Ассоциация желчнокаменной болезни и ИБС достигает 80,5% [9, 11, 12, 16].

В клинической практике широко встречается не только атеросклероз венечных артерий с характерным клиническим развитием ИБС. Атеросклероз брыжеечных артерий проявляется хронической ишемией кишок с приступами спастической боли по типу стенокардитической (брюшная жаба), дисфункцией кишок с диспепсией, нарушением стула. Возможны острые нарушения кровообращения в брыжеечных артериях с некрозом кишок, требующие оперативного вмешательства. В последние годы все чаще синдром абдоминальной ишемии диагностируется у пациентов с хроническими панкреатитами [12]. Атеросклероз почечных артерий с ишемией коркового и мозгового вещества почек является одним из причинных факторов синдрома артериальной (вазоренальной) гипертензии. Атеросклероз периферических артерий проявляется хронической ишемией конечностей, чаще нижних с клиникой перемежающейся хромоты, болью в конечностях при ходьбе, судорожным спазмом в них, снижением температуры кожи конечностей, ослаблением периферической пульсации. Ведущим неинвазивным методом диагностики атеросклеротического поражения сосудов является доплеровская сонография. В то же время доплеровская сонография брюшной полости не нашла широкого применения в клинической практике, особенно в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Недостаточно информированы и врачи первичного звена здравоохранения о достоинствах этой методики.

В соответствии с рекомендациями МЗ РФ любому пациенту 20 лет и старше, обратившемуся в лечебное учреждение, необходимо определить показатели ХС и ТГ, при повышении которых натошак необходимо определить полный липидный профиль (ХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП) натошак. Рекомендуется также рассчитать индекс атерогенности (ОХС–ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП – важный показатель наличия и прогрессирования атеросклероза [7]. Следует учитывать, что измерение концентрации ХС не вполне точно, коэффициент вариации (отношение стандартного отклонения к среднему) может достигать 14%. Это может быть обусловлено волнением пациента при проведении исследования крови, погрешностями при заборе проб и лабораторных исследованиях и другими факторами. Среди трех концентраций (общего ХС, ТГ и ХС ЛПВП) наиболее точно можно измерить концентрацию общего ХС [15, 16]. В свою очередь анализ качества ведения пациентов в нескольких амбулаторных учреждениях г. Санкт-Петербурга, работающих в режиме обязательного медицинского страхования, показал, что данные о содержании ХС в крови у наблюдаемых пациентов имелись в некоторых амбулаториях только в 33% амбулаторных карт [17]. Сравнение качества медицинской помощи в различных амбулаторных поликлинических учреждениях выявило существенные различия в частоте госпитализаций по причине ССЗ в прямой корреляции с полнотой выполнения стандартов обследования, в том числе и с определением ХС. В то же время в некоторых амбулаторно-поликлинических учреждениях, работающих в режиме добровольного медицинского страхования, определение даже общего ХС ограничивается страховыми компаниями в том числе и при постановке диагноза ССЗ. При этом не учитывается экономическая сторона вопроса, так как цена ликвидации любой сосудистой катастрофы в

десятки раз выше цены рутинных методик, позволяющих определить наличие проблемы на ранних этапах ее развития.

Диета и отказ от курения снизили у наблюдаемых пациентов уровень ХС на 13%, а риск ИБС – на 47% в норвежском исследовании, закончившемся в 1981 г. Связь количества рыбы в рационе с риском ИБС оценивалась в исследовании с участием 1822 здоровых мужчин в возрасте от 40 до 55 лет из компании «Чикаго Вестерн Электрик» за период наблюдения в 30 лет. Результаты исследования, стандартизированные по другим компонентам рациона и возрасту, показали, что смертность от ССЗ, особенно инфаркта миокарда, обратно пропорциональна количеству рыбы в рационе. Смертность была наименьшей при потреблении рыбы более 35 г/сут. Недавнее «исследование здоровья врачей» показало, что у мужчин, потребляющих рыбу (и морепродукты) хотя бы 1 раз в неделю, риск внезапной смерти на 52% ниже, чем у тех, кто это делает реже 1 раза в месяц. Таким образом, коррекция пищевого поведения является важным фактором в ликвидации ГХС [10, 15, 20].

Сегодня статины являются незаменимыми средствами для профилактики и лечения ГХС, радикально улучшающими прогноз относительно жизни. Статины на ранней стадии процесса образования мевалоновой кислоты из ГМГ–КоА конкурентно ингибируют один из важнейших ферментов синтеза ХС – редуктазу ГМГ–КоА. В результате печеночная клетка испытывает недостаток ХС и, чтобы его преодолеть, экспрессирует на своей поверхности дополнительное число рецепторов для ЛПНП, повышая при этом их активность, что ведет в итоге к снижению концентрации ХС ЛПНП в плазме крови. Статины при назначении в высоких дозах (более 80 мг/сут.) могут реализовать свой гипохолестеринемический эффект также за счет снижения синтеза ЛПОНП в печени. ЛПОНП, как известно, являются предшественниками ЛПНП [1, 4, 5, 13]. Однако влияние статинов на функцию гепатоцитов нередко ограничивает их реальное применение. В то же время многочисленные исследования последних лет показали, что статины могут быть безопасны у больных с различными хроническими заболеваниями печени [16, 22]. Кроме того, известно противовоспалительное действие статинов, а имеющиеся пилотные исследования, показывают, что статины могут улучшить гистологические характеристики печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [2, 6, 16, 19]. На основании этих данных можно рекомендовать более широкий спектр применения статинов у пациентов с атеросклеротическим поражением органов пищеварения. Однако при выборе статина у таких пациентов необходимо учитывать профиль безопасности препарата. Показано, что гепатотоксичность имеет четкую дозозависимость: чем меньше доза, тем меньше гепатотропное действие. В этом свете выгодно отличается розувастатин (Мертенил), обладающий на сегодняшний день максимальной эффективностью при минимальной дозировке. Так, 10 мг Мертенила эквивалентны 40 мг симвастатина.

Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам: ловастатин, симвастатин и аторвастатин липофильны, флувастатин, правастатин и розувастатин гидрофильны, что обеспечивает различную проходимость препаратов через клеточные мембраны, в частности, мембраны печеночных клеток. В ряде исследований показано, что статины уменьшают насыщение желчи

холестерином. Имеются экспериментальные указания на то, что статины способны потенцировать медикаментозную литотрипсию при комплексном применении с урсодезокси-холевой кислотой при желчнокаменной болезни в течение 6 мес. Исследования последних лет показали, что статины при длительном применении способствуют предотвращению развития деменции и синдрома Альцгеймера; снижают повышенный уровень гомоцистеина у больных с пересаженным сердцем и почками; уменьшают остеопороз и риск перелома костей у больных старше 50 лет на 45–71%. В настоящее время нет данных о наличии у статинов истинной гепатотоксичности, поскольку не зарегистрировано случаев причинной связи с развитием печеночной недостаточности. Не отмечено неблагоприятного влияния статинов на прогноз больных с гепатитом С и В, на течение хронических диффузных заболеваний печени [5, 6, 16, 19].

Розувастатин (Мертенил) является синтетическим статином IV генерации (статины общая Ia). Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его полувыведения (19 ч), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС. Розувастатин – один из немногих статинов, под влиянием которого активизируется синтез основного белка ЛПВП – аполипопротеина (апо) AI: он повышается на разных дозах от 5 до 15% [21, 23, 24]. В Российской Федерации розувастатин зарегистрирован в 2004 г. для применения у пациентов с гиперхолестеринемией (тип IIa) или смешанной гиперхолестеринемией (тип IIb), а также у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. Стартовая доза розувастатина 5–10 мг, терапевтический эффект появляется в течение 1 нед. после начала терапии, через 2 нед. лечения достигает 90%. Максимальное действие препарата регистрируется обычно к 4-й нед. и поддерживается при постоянном приеме. Повышать дозу любого статина следует, соблюдая интервал в 2–3 нед., т.к. за этот период достигается оптимальный эффект препарата. Увеличение АСТ, АЛТ, КФК до 3 раз выше нормы не считается клинически значимым. Только более высокие значения требуют повышенного внимания врача. Профиль безопасности розувастатина не отличается от других статинов. Частота повышения печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), которую рекомендуется определять через 3 мес. после начала лечения розувастатином, составляет менее 0,2%. Длительное лечение розувастатином в дозе 10 и 40 мг/сут. не оказывает влияния на исходную протеинурию. В ряде сравнительных исследований розувастатин превосходил другие статины по своей гиполипидемической активности. Так, в 6-недельном открытом рандомизированном исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут. по сравнению с аторвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут., симвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут. и правастатином 10, 20 или 40 мг/сут. у пациентов с гиперхолестеринемией. Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, аторвастатин в дозе 80 мг – на 50%, симвастатин в дозе 40 мг – на 47% и правастатин в дозе 40 мг – на 29%. В среднем снижение ХС ЛПНП при приеме розувастатина составляло 52–63% для доз 10–40 мг соответственно. В дозе 40 мг розуваста-

тин снижал содержание ТГ на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины [1, 6, 24]. В исследовании MERCURI (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy – изучение эффективности снижения холестерина с использованием розувастатина) – в двух (MERCURI I и MERCURI II) сравнительных открытых рандомизированных 16-недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10–20 мг/сут. по сравнению с эквивалентными дозами аторва-статина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП, согласно критериям NCEP ATP III – (National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых) и EAS (Европейского общества по атеросклерозу) [21, 28]. Многочисленные исследования показали, что розувастатин является самым эффективным статином в отношении снижения уровня ХС ЛПНП, также значительно повышающим уровень ХС ЛПВП и замедляющим прогрессирование атеросклеротического процесса. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование JUPITER проводилось в рамках большой научно-исследовательской программы Galaxy (Галактика), которая включает более 69 000 пациентов в 55 странах по всему миру и посвящена изучению эффектов розувастатина при различных ССЗ и у практически здоровых людей с повышенным сердечно-сосудистым риском [26, 27, 29]. Исследование JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin – «обоснование использования статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина») – длительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое крупное клиническое исследование с участием 17 802 пациентов (мужчины 50 лет и старше, женщины 60 лет и старше) без явного сердечно-сосудистого или воспалительного заболевания. Исследование было спланировано для изучения гипотезы, может ли применение розувастатина в дозе 20 мг 1 раз/сут. приводить к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта и других крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с низким или нормальным уровнем ХС ЛПНП (менее 130 мг/дл или 3,36 ммоль/л) и повышенным сердечно-сосудистым риском, связанным с высоким уровнем С-реактивного белка (2,0 мг/л или выше). С-реактивный белок признан маркером воспаления и ассоциируется с возможностью повышать риск атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Большинство пациентов имели еще один фактор риска, включая артериальную гипертензию, низкий уровень ХС ЛПВП, метаболический синдром, семейный анамнез ранней ИБС или курение. Результаты исследования у пациентов, принимавших розувастатин, показали: 1) комбинированный риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти снизился почти в 2 раза (47%, $p < 0,00001$); 2) риск инфаркта миокарда уменьшился более чем в 2 раза (54%, $p = 0,0002$); 3) риск инсульта снизился практически в 2 раза (48%, $p = 0,002$); общая смертность значительно снизилась (на 20%, $p = 0,02$). Эти результаты сопровождалась достоверным снижением

уровня ХС ЛПНП в среднем на 50% ($p < 0,0001$) с достижением среднего уровня ХС ЛПНП 1,42 ммоль/л (55 мг/дл). На 37% снизился уровень С-реактивного белка, измененного методом высокой чувствительности. Частота нежелательных побочных эффектов в сравниваемых группах достоверно не различалась, за исключением новых случаев сахарного диабета, которые достоверно чаще наблюдались у получавших розувастатин (3,0% против 2,4%; $p = 0,01$). Предполагалось, что исследование продлится 5 лет, однако оно было досрочно приостановлено после того, как исследователи обнаружили значительные различия в частоте исходов между сравниваемыми группами больных в пользу розувастатина. Медиана наблюдения составила 1,9 года (максимально 5,0). Таким образом, исследование JUPITER показало, что у практически здоровых мужчин и женщин без гиперлипидемии, но с повышенными концентрациями высокочувствительного С-реактивного белка, длительная терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут. значительно снижает риск развития ССЗ [1, 6, 25, 27, 29].

По сравнению с США, развитыми странами Европы и Азии в РФ сохраняется низкий уровень назначения статинов не только у больных высокого риска, но и у пациентов ИБС и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом. Это связано с различными причинами [6, 7, 10, 16]: 1) плохой приверженностью к терапии (отсутствие разъяснительной работы со стороны врача и неосведомленностью пациентов о пользе и целесообразности липидснижающей терапии); 2) стремлением к курсовому лечению статинами, что принципиально неверно, так как такая терапия должна проводиться у больных постоянно; 3) назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата, что связано с опасением врачей (в большинстве случаев необоснованным) получить побочные эффекты. Согласно рекомендациям ВНОК [7], целевые уровни липидов для пациентов с ИБС следующие: общий ХС $< 4,5$ ммоль/л, ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л, холестерин ЛПВП для мужчин 1 ммоль/л, для женщин 1,2 ммоль/л. В России, по данным Шальной С.А. и соавт. [20], статины в течение 3 лет принимают менее 6% больных (из числа тех, кому они были назначены). Дозировка статинов в нашей стране недостаточна, т.к. только 1/3 пациентов с ИБС, получающих статины, достигают целевого уровня ХС ЛПНП. При лечении гиперлипидемий следует назначать оптимальную, эффективную дозу статина, которая позволит не только добиться целевых значений ХС ЛПНП, но и в значительной мере предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы. При выборе дозы статина у каждого конкретного пациента врачу следует руководствоваться простым правилом: чем выше исходный риск сердечно-сосудистого осложнения, тем более интенсивной должна быть липидснижающая терапия с обязательным достижением целевого уровня ХС ЛПНП, который должен составлять для больных с очень высоким риском $< 2,0$ ммоль/л, а для больных с высоким риском $< 2,5$ ммоль/л. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin) показана возможность обратного развития толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (с помощью ультразвукового исследования в В-режиме) под влиянием терапии розу-

вастатином 40 мг/сут. в течение 24 мес. у лиц с умеренным повышением уровня ЛПНП и бессимптомным атеросклерозом сонных артерий, относящихся к группе относительно низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным измерения толщины интима-медиа (ТИМ) до лечения и к концу исследования, было отмечено прогрессирование ТИМ в группе плацебо и тенденция к обратному развитию ТИМ в группе лечения розувастатином [23]. Исследование показывает возможность первичной профилактики у пациентов с низким риском развития ИБС. В 24-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation) [26, 27] при лечении розувастатином в дозах 5 и 40 мг/сут. изучались размер и качественное состояние атером в сонных артериях с помощью ультразвукового исследования и магнитно-ядерного резонанса у пациентов с повышенным уровнем ХС и бессимптомным течением болезни. Было получено уменьшение количества «опасных» (богатых липидами) атеросклеротических бляшек в сонных артериях более чем на 40%. По данным открытого несравнительного исследования ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) показано, что значительное уменьшение содержания ХС ЛПНП (в среднем до 1,6 ммоль/л) с помощью розувастатина в дозе 40 мг в течение 2 лет вызывало статистически значимую регрессию атеросклеротической бляшки. В исследовании ASTEROID [26] в качестве контроля применялся метод внутривенного УЗИ высокого разрешения. У 507 больных из 53 центров США, Канады, Европы и Австралии исследования проводились с интервалом в 24 мес. Было отмечено снижение уровня ХС ЛПНП с 130,4 мг/дл до 60,8 мг/дл (снижение на 53,2%, $p < 0,001$), значительно выросло содержание ХС ЛПВП (на 14,7%, $p < 0,001$). Относительный объем атероматозных бляшек в оцениваемом сегменте коронарной артерии через 24 мес. у 349 пациентов в среднем уменьшился на 0,79% (медиана) ($p < 0,001$). В месте наибольшего сужения артерии объем бляшки уменьшился на 6,1 мм³ ($p < 0,001$), а средний нормализованный общий объем атеромы снизился на 6,8% (медиана) ($p < 0,001$). Таким образом, розувастатин оказался достаточно эффективным антиатеросклеротическим средством. Эффект препарата не зависел от возраста и пола пациентов, отмечена хорошая переносимость препарата при длительном приеме. Антиатерогенное действие статинов, установленное в указанных выше исследованиях, приводит в конце концов к самому главному эффекту лечения больных атеросклерозом – к достоверному снижению смертности от ИБС и головного мозга. Причем статины эффективны как при первичной профилактике у людей с факторами риска, так и при вторичной профилактике, т.е. у больных с манифестированными заболеваниями атеросклеротического характера. В исследованиях со статинами как при первичной, так и при вторичной профилактике, расхождение кривых выживаемости между больными основной и контрольной групп выявлялось уже через 1,5 года. Иначе говоря, статины обладают гораздо более значимым влиянием, чем просто гиполипидемическим эффектом на липиды низкой плотности. Эти эффекты, не связанные со снижением уровня липидемии, называются плеотропными, т.е. до-

полнительными и, как выясняется, играют существенную роль в формировании ранних и поздних эффектов статинов [1, 6, 10]. Если приведенными выше результатами клинических исследований удалось показать, что статины по сравнению с другими сугубо гиполипидемическими методами лечения имеют большую и более раннюю эффективность, то с помощью исследований с динамическим коронарографическим контролем удалось установить, что прекращение прогрессирования коронарного атеросклероза, предотвращение новых случаев атероматоза и даже частичный регресс атероматозных бляшек в венечных и других крупных артериях также происходит на 2 года раньше, чем при применении чисто гиполипидемических воздействий [2, 25]. Плеотропные свойства обусловлены разными, не совсем еще изученными механизмами, но главные из них определенно связаны с улучшением под влиянием статинов функций эндотелия, нарушенных при атеросклерозе. На фоне розувастатина уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме, может происходить укрепление покрышки фиброзной бляшки за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует атерому и разрушает коллаген фиброзной капсулы. Монотерапия розувастатином оправдана для достижения новых целей по ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) у лиц очень высокого риска коронарной болезни сердца: пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, операции реваскуляризации на сосудах, имеющие сочетание нескольких факторов риска. В 6-недельном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании EXPLORER (EXamination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone) [6] в параллельных группах оценивались потенциальные липидмодулирующие эффекты розувастатина 40 мг в комбинации с эзетимибом 10 мг по сравнению с монотерапией розувастатином 40 мг у 469 пациентов высокого риска (с ИБС или ее эквивалентами) и с исходным уровнем ХС ЛПНП 160–250 мг/дл. Комбинированная терапия снижала уровень ХС ЛПНП (до цифр <100 мг/дл) соответственно у 94 и 79,1% пациентов ($p < 0,001$) и до целевого уровня (<70 мг/дл) у 79,6 и 35,0% пациентов ($p < 0,001$). Переносимость лечения была хорошей. Исследование CORONA (COntrolled ROsu va statin in multiNAtional Trial in Heart Failure) – первое крупное долговременное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное исследование статинов у больных с тяжелой сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Основной целью исследования была оценка влияния розувастатина в дозе 10 мг/сут. на сердечно-сосудистую и общую смертность. Более 5000 пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (средний возраст 73 года) были рандомизированы на прием розувастатина в суточной дозе 10 мг или плацебо. Исследование продолжалось чуть меньше трех лет. Достоверных различий по смертности в группах активной терапии и плацебо получено не было, однако количество «атеросклеротических» событий при приеме розувастатина снижалось достоверно [1, 6]. Была отмечена хорошая переносимость и безопасность длительного приема розувастатина в дозе 10 мг/сут. в популяции больных с сердечной недостаточностью III–IV классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Таким образом, розувастатин отличается от других статинов своими фармакологическими свойствами, высокой липидснижающей активностью и клинической эффективностью, особенно у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что делает его перспективным в профилактике органических поражений у больных атеросклерозом на всех стадиях развития процесса. Высокая эффективность розувастатина обусловлена, по-видимому, наличием дополнительной точки связывания с редуктазой ГМГ–КоА, по сравнению с другими статинами. Недавно появившийся в РФ дженерик розувастатина Мертенил («Гедеон Рихтер», Венгрия), вселяет надежду на то, что это эффективное средство станет доступным широкому кругу пациентов. Большинство предприятий, создающих дженерики, ответственно относятся к их производству, имеет оборудованные по всем правилам GMP производства, получает сертификаты на свою продукцию в авторитетных европейских организациях, к таким предприятиям относится и «Гедеон Рихтер», Венгрия. Показаниями к применению Мертенила являются: первичная ГХС (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная ГХС (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение веса) оказываются недостаточными. Мертенил – единственный розувастатин в РФ с полным спектром дозировок (5, 10, 20 и 40 мг) для оптимального подбора терапии разным категориям больных с ГХС. Удобная упаковка, рассчитанная на 1 мес. приема (30 табл.), повышает приверженность пациента к лечению, а доступность цены имеет большое значение для долгосрочного применения препарата и повышения комплаенса пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. 2-е изд., перераб. М.: Триада–Х, 2009. – 248 с.
- 2 Аронов Д.М. Плеiotропные эффекты статинов // Кардиология. 2008. – №8. – С. 60–68
- 3 Бойцов С.А., Сусеков А.В., Аронов Д.М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Совещание совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2011. – № 1. – С. 65–66
- 4 Бритов А.Н., Чурина М.П. Клиническая, липид-нормализующая и плеiotропная эффективность розувастатина; обзор серии исследований GALAXY // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. 10(1). С 104–109
- 5 Бубнова М.Г. Новые возможности в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска. Розувастатин и перспективы его применения к клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. 6(6). – С. 75–82
- 6 Грацианский Н.А. Воздействия на уровни липидов в лечении и профилактике атеросклеротических заболеваний: некоторые новые данные. – Труды XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М. 2009. – С. 53–89
- 7 Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза

(Российские рекомендации, IV пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. – М., 2009. – 82 с.

8 Иванов А.И. Закон накопления равновесного содержания холестерина в крови. – М. – 2004. – 111 с.

9 Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.

10 Кобалава Ж.Д., Озова Е.М. Профилактика прогрессирования атеросклероза: результаты исследования METEOR // Клиническая фармакология и терапия. 2007. – 16(3). – С. 22–25

11 Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома (Обзор литературы) РЖГГК 1, 2008. – С. 26–37

12 Лазебник Л.Б. междисциплинарные аспекты гастроэнтерологии. – Лекции для практикующих врачей. – XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М. – 2007. – С. 121–127

13 Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – №4. – С. 80–84

14 Немцов В.И. Нарушения состава кишечной микрофлоры и метаболический синдром. Клинико-лабораторный консилуим, № 1 (32) апрель 2010

15 Общая врачебная практика по Джону Нобелю /под ред. Дж. Нобеля. – Практика. – М. – 2005. – 1760 с.

16 Ольбинская Л.И., Вартанова О.А., Захарова В.Л. Рациональная фармакотерапия атеросклероза и нарушений липидного обмена в практике участкового терапевта. – Учебное пособие. – М. 2006. – 123 с.

17 Плавинский С.Л. и соавт. Индикаторы исходов и процесса оказания медицинской помощи в оценке качества работы амбулаторно-поликлинических учреждений / Материалы международной научно-практической конференции «Качество медицинской помощи: проблемы и перспективы совершенствования – Санкт-Петербург. – 2010. – 141–143 с.

18 Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Лазебник Л.Б. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010 (3), 388–94

19 Сверхнизкий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в первичной профилактике у людей с повышенным С-реактивным белком. Результаты испытания JUPITER (Н.А. Грацианский) // Кардиология. – 2009. – №1. – С. 73–75

20 Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. – 4 (1). – С. 4–9

21 Ballantyne C.M., Bertolami M., Hernandez Carcia H.R. et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). Am Heart J 2006;151: 975.e1–e 9

22 Browning J. Statins and hepatic steatosis: Perspectives from the Dallas Heart Study. Hepatology. 2006;44: 466–471

23 Crouse J.R.3rd, Raichlen J.S., Riley W.A. et al. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical

atherosclerosis: the METEOR Trial. JAMA 2007; 297: P. 1344–1353

24 Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152–160

25 Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. Drug Des Devel Ther 2010; 4: 383–413

26 Nissen S.E., Nicolls S.J., Sapahi I. et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA, 2006; 296 (13): P. 1556–1565

27 Ridker P., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. 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: P. 2195–2207

28 Schuster H., Barter P., Stender S. et al. MERCURY 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; 147:705–712

29 Schuster H. The GALAXY Program an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007; 5: P. 177–193

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Н.В. ТОПЧИЙ, А.С. ТОПОРКОВ

*И.М. Сеченов атындағы 1 МММУ,
ҒЗИ Гастроэнтерология, Мәскеу қ.*

ЛИПИД АЛМАСУ БҰЗЫЛЫСЫН ЖОЮДЫҢ ЖАҢА ҚОЛ ЖЕТІМДІ ҚҰРАЛДАРЫ

Әдебиетте липид алмасуға диагноз қою және емдеу туралы заманауи мәлімет келтірілген. Қазіргі уақытта осы ауру ішкі аурулар клиникасының ғана емес, бүтіндей медициналық тәжірибенің де өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Түрлі аурулар кезіндегі липид алмасу ерекшеліктері қарастырылған. Липид алмасудың жүрек-тамыр ауруларының пайда болуы қаупіне әсері талқыланады. Липид алмасу бұзылысының патогенетикаға негізделген терапия тәсілдері талқыланады.

Негізгі сөздер: липид алмасу бұзылысы, эпидемиология, себептер, патогенез, диагноз қою, емдеу.

S U M M A R Y

N.V. TOPCHY, A.S. TOPORKOV

*First MGMU named after I.M. Sechenov,
Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow c.*

NEW AVAILABLE REMEDIES FOR ELIMINATION OF LIPID STORAGE DISEASE

The literature review provides modern data on diagnostics and treatment of lipid storage disease. Now, this disease is one of the most urgent problems not only for clinical pictures of internal diseases, but also for medical practices in general. The particularities of lipid exchange are considered with regard to various diseases. The influence of lipid storage diseases on the risk of incidence of cardiovascular diseases is discussed. The approach to the pathogenetically reasonable therapy of lipid storage disease is analyzed.

Key words: lipid storage disease, epidemiology, reasons, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Впервые опубликовано в РМЖ. – 2011. – Том 19, №14