

Патеюк И.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Статины в лечении пациентов с дислипидемией: общие принципы и алгоритм выбора лекарственного средства

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.03.2024

Принята: 10.04.2024

Контакты: pat-iv@mail.ru

Резюме

При лечении дислипидемий рекомендуется придерживаться алгоритма: оценить общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; определить целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и рассчитать в процентах степень его снижения, необходимого до достижения целевого значения; выбрать класс препаратов для лечения дислипидемий; выбрать из группы статинов лекарственный препарат, который может обеспечить необходимый уровень снижения холестерина липопротеинов низкой плотности. Если монотерапия статином не позволяет достичь цели, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии. Особое внимание уделяется приверженности пациента к непрерывной гиполипидемической терапии, для чего целесообразно использовать эффективные лекарственные средства, обладающие благоприятным профилем безопасности. Розувастатин с высокой эффективностью в отношении достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности, хорошо изученными клиническими эффектами и профилем безопасности, включая низкий риск межлекарственных взаимодействий, является оптимальным терапевтическим агентом на всех этапах лечения.

Ключевые слова: дислипидемия, статины, розувастатин, сердечно-сосудистый риск

Patsiyuk I.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Statins in the Treatment of Patients with Dyslipidemia: General Principles and Drug Selection Algorithm

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.03.2024

Accepted: 20.04.2024

Contacts: pat-iv@mail.ru

Abstract

When treating dyslipidemia, it is recommended to adhere to the following algorithm: assess the overall risk of developing cardiovascular diseases; determine the target level of low-density lipoprotein cholesterol and calculate as a percentage the degree of its reduction required to achieve the target value; choose a class of drugs for the treatment of dyslipidemia; choose a drug from the group of statins that can provide the required level of reduction in LDL-C.

If statin monotherapy does not achieve the goal, combination therapy should be considered. Particular attention is paid to the patient's adherence to continuous lipid-lowering therapy, for which it is advisable to use effective drugs with a favorable safety profile. Rosuvastatin, with its high efficacy in achieving target LDL-C levels, well-studied clinical effects and safety profile, including a low risk of drug-drug interactions, is an optimal therapeutic agent at all stages of treatment.

Keywords: dyslipidemia, statins, rosuvastatin, cardiovascular risk

Общие принципы терапии дислипидемий. При планировании лечения дислипидемий (ДЛП) рекомендуется придерживаться следующего алгоритма:

1. Оценить общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).
2. Определить целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и рассчитать в процентах степень его снижения, необходимого до достижения целевого значения.
3. Выбрать класс препаратов для лечения дислипидемий.
4. Выбрать из группы статинов лекарственный препарат, который может обеспечить необходимый уровень снижения ХС-ЛПНП. Учитывая, что эффективность и переносимость терапии статинами варьируемы, может потребоваться титрация дозы препарата.
5. Следует рассмотреть возможность комбинированной терапии в случае, если монотерапия статином не позволяет достичь цели.
6. Врачу необходимо убедить пациента в целесообразности непрерывной гиполипидемической терапии.

Оценка сердечно-сосудистого риска. У всех бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП), семейной гиперхолестеролемии (СГХС), с ХС-ЛПНП <4,9 ммоль/л рекомендуется использование алгоритма системной оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) – SCORE – для оценки 10-летнего риска смерти от ССЗ. Обновленный алгоритм – SCORE2 – оценивает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в процентах в течение ближайших 10 лет. Пациентов с установленными ранее атеросклеротическим ССЗ, СГХС, СД, ХБП 3–5-й стадии, очень высоким риском по шкале SCORE2 или уровнем ХС-ЛПНП >4,9 ммоль/л рекомендовано относить к категории высокого или очень высокого риска с целью эффективного управления определяющими факторами риска (ФР). При наличии стеноза более 50% в крупных (магистральных) артериях любого сосудистого бассейна по данным любых инструментальных методов исследования даже в отсутствие клинических симптомов пациента относят к категории очень высокого риска. Внутри категории очень высокого риска можно выделить категорию экстремального риска, к которой следует относить пациентов при наличии двух и более сердечно-сосудистых осложнений в течение двух лет, несмотря на оптимальную гиполлипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л [1, 2].

Определить целевой уровень ХС-ЛПНП и рассчитать в процентах степень его снижения, необходимого до достижения целевого значения. Стратификация ССР имеет ключевое значение, поскольку соотносится с целевым уровнем ХС-ЛПНП (табл. 1) и определяет выбор стратегии и конкретных вмешательств (табл. 2) [1, 2].

Таблица 1
Рекомендации по целевым уровням ХС-ЛПНП
Table 1
Recommendations for the target levels of LDL cholesterol

Рекомендации	Класс	Уровень
При вторичной профилактике у пациентов очень высокого риска рекомендовано снижение уровня ХС-ЛПНП на ≥50% от исходного уровня с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л	I	A
При первичной профилактике у пациентов очень высокого риска, но в отсутствие семейной гиперхолестеринемии рекомендовано снижение уровня ХС-ЛПНП на ≥50% от исходного уровня с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л	I	C
При первичной профилактике у пациентов очень высокого риска с семейной гиперхолестеринемией следует снижать уровень ХС-ЛПНП на ≥50% от исходного уровня с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л	IIa	C
Пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза, перенесшим второе сосудистое событие в течение 2 лет на фоне приема максимально переносимой дозы статина, может быть рекомендовано снижение уровня ХС-ЛПНП <1,0 ммоль/л	IIb	B
Пациентам с высоким ССР рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП на ≥50% от исходного уровня с достижением целевых значений <1,8 ммоль/л	I	A
Пациентам с умеренным риском следует рекомендовать целевой уровень ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л	IIa	A
Пациентам с низким риском можно рекомендовать целевой уровень ХС-ЛПНП <3,0 ммоль/л	IIb	A



Таблица 2

Рекомендации по фармакологическому снижению уровня ХС-ЛПНП

Table 2

Recommendations for pharmacological reduction levels of LDL cholesterol

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется назначение высокоэффективного статина до максимально переносимой дозы с целью достижения целевого уровня ХС-ЛПНП	I	A
Если на фоне приема максимально переносимой дозы статина целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут, рекомендован переход на комбинацию статина с эзетимибом	I	B
Пациентам с очень высоким ССР и без семейной гиперхолестеринемии, которые не достигают целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендовано рассмотреть назначение комбинации с ингибитором пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9)	IIb	C
Пациентам с семейной гиперхолестеринемией и очень высоким ССР, которые не достигают целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендовать комбинацию с ингибитором PCSK9	I	C
Если прием статинов невозможен ни в одной дозе (даже после смены препарата), может быть назначен эзетимиб	IIa	C
Если прием статинов невозможен ни в одной дозе (даже после смены препарата), к эзетимибу может быть добавлен ингибитор PCSK9	IIb	C

Выбрать класс препаратов для лечения дислипидемий. К средствам для лечения ДЛП относятся статины, эзетимиб, фибраты, алирокумаб, эволокумаб, инклисиран и другие средства.

Всем пациентам с ДЛП рекомендована терапия статином в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС-ЛПНП.

Статины являются одними из наиболее эффективных и изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) 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. Метаанализ 19 РКИ с различными статинами показал, что при снижении уровня ХС-ЛПНП на 1,0 ммоль/л наблюдалось снижение смертности от всех причин на 14%, частоты сердечно-сосудистых событий – на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений – на 27%, инсульта – на 22% [3]. По данным метаанализа 8 РКИ со статинами наблюдалось прогрессивное снижение относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня ХС-ЛПНП: 2,0–2,6 ммоль/л, 1,3–2,0 ммоль/л и <1,3 ммоль/л – 0,56 (95% ДИ 0,46–0,67), 0,51 (0,42–0,62) и 0,44 (0,35–0,55) соответственно [4]. Таким образом, клинический эффект в большей степени зависит от степени снижения ХС-ЛПНП: максимальное его снижение на 50–55% возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина, использование которых целесообразно в настоящее время для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Согласно обновленным в 2023 г. клиническим рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению больных стабильной стенокардией напряжения, статины сохраняют свою роль в качестве основных антиатеросклеротических средств.

Эзетимиб на уровне ворсинок слизистой тонкого кишечника ингибирует всасывание холестерина, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других

жирорастворимых пищевых веществ. В ответ на снижение поступления холестерина печень активирует на своей поверхности рецепторы липопротеинов низкой плотности, что ведет к увеличению клиренса ХС-ЛПНП из крови. Эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

Алирокумаб и эволокумаб являются ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9), контролирующего экспрессию рецепторов к ХС-ЛПНП гепатоцитов [5]. Повышенные уровни (функция) PCSK9 снижают экспрессию рецепторов ЛПНП и увеличивают концентрацию ХС-ЛПНП в плазме, в то время как снижение уровня (функции) PCSK9 вызывает снижение ХС-ЛПНП в плазме крови [6]. В комбинации с умеренной и высокоинтенсивной терапией статинами алирокумаб и эволокумаб в клинических исследованиях показали возможность снижения уровня ХС-ЛПНП на 60% и риска сердечно-сосудистых осложнений на 15% у пациентов с атеросклеротическими ССЗ.

Инклизиран представляет собой химически модифицированную двухцепочечную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (миРНК). Используя механизм РНК-интерференции, инклизиран в гепатоцитах нацеливается на матричную

Таблица 3
Сводные данные по эффективности, побочным эффектам гиполипидемических препаратов
Table 3
Summary data on the effectiveness and side effects of lipid-lowering drugs

Класс препаратов для лечения ДЛП	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
Статины	Розувастатин 10–40 мг Аторвастатин 20–80 мг Питавастатин 1–4 мг	↓ ХС-ЛПНП на 20–60% ↑ ХС-ЛПВП на 5–15% ↓ ТГ на 5–30%	Миалгия Миозит Увеличение сывороточных трансаминаз	Редкие осложнения: рабдомиолиз, снижение когнитивных способностей, развитие СД
Ингибиторы абсорбции холестерина	Эзетимиб 10 мг	↓ ХС-ЛПНП на 15–20% ↑ ХС-ЛПВП на 1–2% ↓ ТГ на 5–10%	Головная боль Боль в мышцах	Эффективен в сочетании со статинами
Ингибиторы PCSK9	Эволокумаб 140 мг Алирокумаб 75 мг, 150 мг Инклизиран 284 мг (подкожно, 1-й год – 3 инъекции, далее 2 инъекции в год)	↓ ХС-ЛПНП на 50–70% ↑ ХС-ЛПВП на 4–27% ↓ ТГ на 6–19%	Реакция в месте инъекции	Не влияет на уровень трансаминаз Требуется подкожная инъекция
Фибраты	Фенофибрат, 145 мг в сутки	↓ ХС-ЛПНП на 10–15% ↑ ХС-ЛПВП на 10–20% ↓ ТГ на 20–50%	Диспепсия Миопатия ↑ креатинина и желчных кислот	Возможно совместное применение в комбинации со статинами и эзетимибом

Примечания: ХС-ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кесина типа 9; ↓ – снижение, ↑ – повышение.

РНК PCSK9 и запускает процесс ее деградации, увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛПНП, с последующим увеличением его захвата и уменьшением уровня ХС-ЛПНП в крови [7].

Согласно обновленным в 2023 г. клиническим рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению больных стабильной стенокардией напряжения, при необходимости к статинам могут быть добавлены следующие гиполипидемические средства – эзетимиб, ингибиторы PCSK9, инклисиран.

Механизм действия фибратов заключается в активации альфа-рецепторов, активируемых активатором пероксисом (PPAR α), расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR α -рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. Фибраты в исследованиях показали возможность снижения уровня триглицеридов на 50%, ХС-ЛПНП на 25% и увеличения уровня ХС-ЛПВП на 10–30%. Из класса фибратов только фенофибрат может использоваться в комбинации со статинами [8].

Эффективность пищевых добавок, включая рыбий жир и препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, не подтверждена (рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению больных стабильной стенокардией напряжения, 2023 г.) [9].

Сводные данные по эффективности, побочным эффектам гиполипидемических препаратов приведены в табл. 3.

Выбрать из группы статинов лекарственный препарат, который может обеспечить необходимый уровень снижения ХС-ЛПНП. Выбор оптимальной стратегии ведения пациентов с ДЛП обоснован и закреплён в клинических рекомендациях, однако в реальной практике в должной мере не реализован, что обусловлено как наличием барьеров со стороны пациента, так и инертностью врачебной среды. Учитывая, что эффективность и переносимость терапии статинами вариабельны, может потребоваться титрация дозы препарата. Выбор оптимального лекарственного средства для эффективного достижения целевого уровня ХС-ЛПНП является одним из механизмов преодоления указанных барьеров. В масштабном РКИ STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) продемонстрирован дозозависимый характер степени снижения уровня ХС-ЛПНП, который варьирует между разными статинами. Розувастатин в диапазоне всех доз (10–40 мг) достоверно ($p < 0,001$) превосходил другие исследуемые статины (аторвастатин, симвастатин, правастатин) в подобных дозах. На терапии розувастатином в дозе 10 мг удалось достичь целевого уровня ХС-ЛПНП у 82% пациентов. Достичь такого же значения ХС-ЛПНП у такого же числа пациентов на аторвастатине было возможно только при назначении высокой дозы – 80 мг. В исследовании STELLAR продемонстрирована сопоставимость холестерин-снижающего эффекта розувастатина в дозе 20 мг с аторвастатином в дозе 80 мг [10]. Крупное РКИ JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) было завершено досрочно в связи с бесспорным преимуществом розувастатина. На фоне снижения ХС-ЛПНП на 50% до среднего уровня 1,42 ммоль/л в РКИ было продемонстрировано значимое снижение клинических исходов (на 44%, $p < 0,0001$), включая снижение общей смертности – на 20% ($p = 0,02$). Важным результатом исследования JUPITER

стало установление влияния розувастатина на риск сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от достижения двух целей – ХС-ЛПНП и С-реактивного белка (СРБ) [11]. Продemonстрирована прямая связь процента снижения уровня ХС-ЛПНП с появлением первого сердечно-сосудистого события: при снижении ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ скорость его возникновения составляла 4,8 на 1000 человек/лет (относительный риск (ОР) 0,41; 95% ДИ 0,29–0,58), при снижении $< 50\%$ – 6,7 (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44–0,83), при отсутствии динамики ХС-ЛПНП – 9,2 (ОР 0,86; 95% ДИ 0,50–1,49) и на плацебо – 11,2 (ОР 1,00). Это веский аргумент в пользу выбора розувастатина на старте с целью достижения благоприятных клинических результатов, а также подтверждения важности снижения уровня ХС-ЛПНП на 50% и более в первичной профилактике [11, 12].

В рандомизированном двойном слепом исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-3) оценивалась эффективность длительного применения розувастатина в дозе 10 мг в первичной профилактике у лиц без ССЗ с опорой на уровень ССР. Первичная конечная точка РКИ HOPE-3 включала: нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, появление ССЗ; вторичная конечная точка дополнялась развитием сердечной недостаточности, успешной реанимацией и реваскуляризацией. Период наблюдения составил 5,6 года. Под воздействием терапии розувастатином снижались частота развития инфаркта миокарда (на 35%), новых случаев ИБС (на 26%) и инсульта (на 30%), госпитализаций по поводу ССЗ (на 25%), потребность в коронарной реваскуляризации (на 38%). Миалгии и мышечная слабость в группе розувастатина наблюдались чаще (у 5,8% лиц против 4,7% в группе плацебо, $p=0,005$), однако отличий в частоте отмены препарата по причине миопатии не отмечалось (у 1,3% против 1,2% соответственно, $p=0,63$). В ходе наблюдения HOPE-3 не было выявлено увеличения новых случаев СД в сравнении с группой плацебо [13].

Метаанализ VOYAGER (an individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) из 37 клинических исследований (32 258 пациентов) подтвердил превосходство розувастатина в снижении ХС-ЛПНП в диапазоне всех исследуемых доз (табл. 4) [14]. В исследовании также доказана в отношении снижения концентрации ХС-ЛПНП сопоставимость дозы розувастатина 20 мг (на 49,4%) с дозой аторвастатина 80 мг (на 49,2%).

Высокая гиполипидемическая эффективность, в том числе в особых группах (пациенты с сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, у лиц пожилого возраста), быстрое наступление эффекта и минимальная необходимость в титрации дозы, что повышает приверженность пациентов к лечению, делают розувастатин препаратом выбора для врача амбулаторного звена.

Таблица 4
Снижение уровня ХС-ЛПНП на фоне приема разных доз статинов в исследовании VOYAGER
Table 4
Reduction in LDL cholesterol levels while taking different doses of statins in the VOYAGER study

Статин	Суточная доза, мг			
	10	20	40	80
Симвастатин	28,4	33,5	33,5	47,6
Аторвастатин	35,7	43,1	47,9	49,2
Розувастатин	43,5	49,4	55,5	–



Статины различаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Желательным свойством любого статина является высокая гепатоселективность, так как печень играет приоритетную роль в метаболизме атерогенных липопротеидов. Значимая гипохолестеринемическая активность розувастатина обусловлена его высокой афинностью к активному центру 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктазы и сильным ингибированием активности холестерина прежде всего в гепатоцитах [15]. Многие статины в значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома Р450. Препараты, потенциально взаимодействующие со статинами, представлены в табл. 5. Назначение перечисленных лекарственных средств может увеличивать риск миопатии и рабдомиолиза у пациентов, получающих терапию статинами [2].

В отличие от других статинов розувастатин практически не взаимодействует с системой цитохрома Р450 (и его изоферментом 3А4), что снижает вероятность межлекарственных взаимодействий. При исследовании межлекарственных взаимодействий статинов Y. Wang был включен 32 801 пациент на терапии блокаторами кальциевых каналов, метаболизируемых через систему цитохрома Р450. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от приема статинов, метаболизируемых СYP3A4 (ловастатин, симвастатин и аторвастатин), или статинов, неметаболизируемых СYP3A4 (флувастатин, розувастатин и питавастатин). У пациентов на приеме статинов, метаболизирующихся СYP3A4, выше риск острого повреждения почек (ОР 2,12; 95% ДИ 1,35–3,35), гиперкалиемии (ОР 2,94; 95% ДИ 1,36–6,35), острого инфаркта миокарда (ОР 1,55; 95% ДИ 1,16–2,07) и острого ишемического инсульта (ОР 1,35; 95% ДИ 1,08–1,68) в сравнении с теми, кто принимал статины, неметаболизирующиеся СYP3A4. Таким образом, это РКИ представило доказательства безопасности розувастатина, что имеет существенное клиническое значение в современных условиях [16].

Статины, кроме гиполипидемического эффекта, обладают плеiotропным действием, ряд механизмов которого представляет особый интерес для предупреждения ССЗ. Выделяют противовоспалительный, антиоксидантный, антиишемический и другие плеiotропные эффекты статинов [17].

Эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, воспаление, пролиферация и фиброз, гиперкоагуляция – патогенетические механизмы, реализующиеся

Таблица 5
Препараты, потенциально взаимодействующие со статинами
Table 5
Drugs that potentially interact with statins

Противомикробные препараты системного действия	Блокаторы кальциевых каналов	Другое
Итраконазол	Верапамил	Циклоспорин
Кетоконазол	Дилтиазем	Даназол
Позаконазол	Амлодипин	Амиодарон
Эритромицин		Ранолазин
Кларитромицин		Грейпфрутовый сок

при ССЗ (ИБС, артериальная гипертензия, инсульт, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность) и коморбидных состояниях (сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая обструктивная болезнь легких).

Улучшение эндотелиальной функции и антиоксидантный эффект. Основными причинами нарушения эндотелиальной функции являются нарушение локальной продукции оксида азота (NO) и генерация избыточного количества эндотелийзависимого супероксида, который инактивирует синтезированные молекулы NO, стимулирует окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и способствует повреждению мембран эндотелиоцитов пероксинитритом и гидроксильными радикалами. Нарушение барьерной функции эндотелия приводит к инфильтрации субэндотелиального слоя клетками крови (лимфоцитами и макрофагами), белками плазмы, что ведет к изменению его функциональных свойств: эндотелий начинает вырабатывать медиаторы дальнейшего поражения сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс ведут к вазоконстрикции и увеличению жесткости сосудов. Следствием уменьшения биодоступности NO являются апоптоз кардиомиоцитов, ремоделирование и гипертрофия миокарда, а также снижение почечного кровотока.

Особое значение в процессе атерогенеза имеет перекисное окисление. Под влиянием активных форм кислорода возрастает экспрессия липидов, вследствие чего происходит рост синтеза атерогенных липидов. Частички ХС-ЛПНП модифицируются, что сопровождается изменениями их формы и свойств. Модифицированные ЛПНП не распознаются рецепторами печеночных клеток, что способствует снижению клиренса атерогенных липидов, и, более того, липопротеидные частицы поглощаются макрофагами. Макрофаги захватывают из потока крови окисленные ЛПНП и вовлекают их в подэндотелиальное пространство. Так закладываются «пенистые клетки», превращающиеся в атерому. Далее происходит пролиферация гладкомышечных клеток мышечного слоя стенки артерии, что свидетельствует об интенсификации процесса атерогенеза. Под влиянием активных форм кислорода под воздействием ферментов металлопротеаз происходит разрушение соединительнотканной покрышки нестабильной атеромы.

Статины эффективно восстанавливают способность эндотелия к вазодилатации вследствие увеличения выработки эндотелием NO (оксид азота) через механизм усиления экспрессии NO-синтазы. Антиоксидантный эффект статинов ассоциируют с редукцией синтеза свободных кислородных радикалов, что приводит к снижению образования окисленных ЛПНП, уменьшению активности воспалительных процессов и тормозит атерогенез.

Установлено, что противовоспалительное действие статинов осуществляется через подавление активности ряда цитокинов (тканевый фактор некроза-альфа, интерлейкин-6, интерферон, иммуномодулятор Т-лимфоцитов и другие). Наиболее выраженное воздействие статинов на воспаление связано со значительным снижением уровня СРБ – признанного маркера воспаления. Противовоспалительный эффект свойственен всем статинам, но наиболее сильным эффектом в этом плане обладают аторвастатин и розувастатин.

На ранних этапах лечения статинами проявляется их антитромбогенная активность: активация фибринолиза, подавление прокоагуляционной активности

крови. Эффективность розувастатина в профилактике венозных тромбозов (ВТЭ) продемонстрирована в опубликованном метаанализе данных двух РКИ (НОРЕ-3 и JUPITER) с участием 30 507 участников в течение среднего периода наблюдения 3,62 года. Первичным исходом была ВТЭ во время последующего наблюдения, определяемая либо как тромбоз глубоких вен, либо как легочная эмболия. Связь между розувастатином и ВТЭ изучалась в общей объединенной когорте и субпопуляциях, стратифицированных по демографическим факторам риска (например, возраст и пол), факторам риска ССЗ (например, ожирение, курение, уровни липидов, уровни артериального давления и уровень СРБ), история рака. В объединенной когорте розувастатин ассоциировался со значительным пропорциональным снижением риска ВТЭ (отношение рисков 0,53, 95% ДИ 0,37–0,75). Розувастатин связан с 47%-м пропорциональным снижением риска ВТЭ, и его эффект сохраняется как при наличии, так и при отсутствии клинических факторов риска, связанных с ВТЭ [18].

Важным для реальной клинической практики является доступность лекарственных средств, что реализуется посредством многих механизмов, одним из которых является наличие качественных генерических лекарственных средств, обладающих, помимо биоэквивалентности, терапевтической эквивалентностью и терапевтической взаимозаменяемостью. Выбор конкретного генерического лекарственного средства должен проводиться на основе информации о способе его производства (соблюдение стандарта GMP – Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика) и данных исследований конкретного генерика. Истинная безопасность лекарства может быть выяснена только в широкой медицинской практике при проведении постмаркетинговых клинических исследований. Эффективность и безопасность лекарственного средства Мертенил (розувастатин) изучена в сравнительном контролируемом рандомизированном клиническом исследовании. Показано, что лекарственное средство Мертенил и оригинальный розувастатин в одинаковой степени снижают уровни ХС-ЛПНП. Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП при приеме пациентами с гиперлипидемией лекарственного средства Мертенил в суточной дозе 10 мг составило 82%; применение характеризовалось высокой безопасностью и хорошей переносимостью [17]. В Беларуси лекарственное средство Мертенил представлено в формах выпуска: таблетки по 5 мг, 10 мг и 20 мг. Согласно утвержденной инструкции по применению, зарегистрированы следующие показания: лечение гиперхолестеринемии, профилактика сердечно-сосудистых событий.

Следует рассмотреть возможность комбинированной терапии в случае, если монотерапия статином не позволяет достичь цели. Если на фоне приема максимально переносимой дозы статина целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут, рекомендован переход на комбинацию статина с эзетимибом. У пациентов с очень высоким риском и недостижением целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статина в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб (IA), эволокумаб (IA) или инклисиран с целью вторичной профилактики ССЗ. У пациентов с очень высоким риском, без СГХС и недостижением целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статина с/без эзетимиба рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или инклисиран с целью первичной профилактики ССЗ (IIbC) [1].

Врачу необходимо убедить пациента в целесообразности непрерывной гиполипидемической терапии. Под приверженностью при лечении ССЗ подразумевается корректный прием назначенных лекарственных средств (не менее 80% от должного). В случае приверженности к приему гиполипидемической терапии менее 50%: в 1,5–2 раза увеличивается частота сердечно-сосудистых событий и госпитализаций в сравнении с приверженностью более 80%. Наиболее частыми нарушениями приверженности являются: прием некорректной дозы и пропуски в приеме лекарственного средства, отказ от лечения.

Для повышения приверженности пациентов к гиполипидемической терапии целесообразно использовать эффективные лекарственные средства, обладающие благоприятным профилем безопасности. В этой связи важным аспектом является соблюдение рекомендаций по мониторингованию уровней липидов и ферментов (печеночных, креатинфосфокиназы) у пациентов до начала гиполипидемической терапии и в ходе лечения статинами [1].

До начала липидснижающей терапии следует выполнить не менее двух тестов по исследованию уровней липидов с интервалом 1–12 недель за исключением ситуаций, требующих немедленного назначения лекарственных препаратов, таких как острый коронарный синдром, и пациентов очень высокого риска. Контролировать уровни липидов следует после начала (после изменения дозы) липидснижающей

Таблица 6
Лабораторный контроль безопасности и эффективности (показатели, кратность) до и во время гиполипидемической терапии
Table 6
Laboratory control of safety and effectiveness (indicators, multiplicity) before and during lipid-lowering therapy

Определение липидов сыворотки крови	
Перед назначением гиполипидемической терапии	Требуется как минимум 2-кратное определение с интервалом 1–12 недель, кроме пациентов с острым коронарным синдромом и тех, кто относится к категории очень высокого риска
После старта гиполипидемической терапии	Через 8 (±4) недель до достижения целевого уровня ХС-ЛПНП
По достижении пациентом целевого уровня ХС-ЛПНП	Ежегодно (если нет проблем с приверженностью или других причин для более частого контроля)
Определение уровня печеночных ферментов	
Частота лабораторного контроля АЛТ, АСТ	До начала гиполипидемической терапии: ■ однократно через 8–12 недель от начала гиполипидемической терапии; ■ рутинный контроль в дальнейшем не рекомендован (за исключением появления симптомов возможного поражения печени); ■ на фоне приема фибратов
Действия врача при выявлении повышенного уровня АЛТ на фоне гиполипидемической терапии	Повышение АЛТ менее чем в 3 раза от верхней границы нормы: ■ продолжить гиполипидемическую терапию; ■ повторный контроль АЛТ через 4–6 недель. Повышение АЛТ в 3 раза и более от верхней границы нормы: ■ отмена гиполипидемической терапии; ■ контроль АЛТ через 4–6 недель после отмены; ■ возобновление гиполипидемической терапии после нормализации АЛТ; ■ при сохранении повышенного уровня АЛТ – поиск других возможных причин повышения АЛТ



Окончание таблицы 6

Определение уровня ферментов мышечной ткани (КФК)	
	До начала терапии: при повышении исходно уровня КФК в 4 раза и более от верхней границы нормы гиполипидемическую терапию не начинать. Мониторинг на фоне гиполипидемической терапии: ■ рутинно не рекомендован; ■ выполняется при появлении миалгии / мышечной слабости. Факторы риска миопатии/повышения КФК на фоне гиполипидемической терапии: ■ пожилой возраст, прием сопутствующей терапии (с возможным неблагоприятным взаимодействием с гиполипидемическими препаратами); ■ спортсмены; ■ патология печени, почек. Повышение КФК менее чем в 4 раза от верхней границы нормы: ■ при отсутствии симптомов миопатии прием статина продолжить (при появлении симптомов пациент должен обратиться к врачу для лабораторного определения уровня КФК); ■ при наличии симптомов миопатии необходим регулярный мониторинг КФК; ■ если симптомы миопатии сохраняются, необходимо отменить прием статина, провести повторную оценку симптомов и уровня КФК через 6 недель после отмены; ■ после исчезновения симптомов и нормализации КФК возобновить назначение статина в меньшей дозе, с режимом приема через день или 2 раза в неделю; ■ возможна комбинированная гиполипидемическая терапия. Повышение КФК в 4 раза и более от верхней границы нормы: оценить показания для назначения статина. Повышение КФК в 10 раз и более от верхней границы нормы: ■ отмена статина; ■ контроль функции почек; ■ мониторинг КФК каждые 2 недели. Повышение КФК менее чем в 10 раз от верхней границы нормы: ■ продолжить терапию статином, ■ мониторинг КФК осуществлять через 2–6 недель. Повышение КФК менее чем в 10 раз от верхней границы нормы, симптомы миопатии присутствуют: ■ отмена статина; ■ мониторинг уровня КФК до его нормализации; ■ после нормализации уровня КФК старт терапии статином в меньшей дозе; ■ исключение других причин возможного повышения КФК (физическая нагрузка); ■ если уровень КФК сохраняется высоким при мониторинге – подтверждение развития миопатии
Контроль гликированного гемоглобина (HbA1c) и/или уровня глюкозы	
Контроль HbA1c и/или уровня глюкозы плазмы натощак	Регулярный мониторинг HbA1c и/или уровня глюкозы плазмы должен проводиться пациентам с высоким риском развития СД и при высокодозной терапии статином. Мониторинг уровня глюкозы плазмы показан пожилым пациентам с метаболическим синдромом, ожирением, признаками инсулинорезистентности

терапии через 8 (± 4) недель; после того, как достигнуты целевые или оптимальные показатели, контролировать уровни липидов ежегодно (если нет проблем с приверженностью или других ситуаций, требующих более частого наблюдения) (табл. 6).

Определение уровня печеночных ферментов необходимо проводить до начала терапии статинами, однократно через 8–12 недель после начала терапии или после изменения дозы. При повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 3 раза и более от верхней границы нормы прием статинов необходимо приостановить (табл. 6) [20].

Определение уровня креатинфосфокиназы (КФК) рутинно проводится до начала терапии; а также при появлении миалгии на фоне приема статинов [20]. Прием статинов следует прекратить, если активность КФК увеличилась в 10 раз и более от верхней границы нормы у асимптомных пациентов и в 4 раза и более от верхней границы нормы у симптомных пациентов. В последующем важно повторно оценить возможность возобновления терапии статинами (табл. 6) [1, 2].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При планировании лечения ДЛП рекомендуется придерживаться алгоритма: оценить общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; определить целевой уровень ХС-ЛПНП и рассчитать в процентах степень его снижения, необходимого до достижения целевого значения; выбрать класс препаратов для лечения ДЛП; выбрать из группы статинов лекарственный препарат, который может обеспечить необходимый уровень снижения ХС-ЛПНП. В реальной клинической практике приоритет должен отдаваться эффективным и безопасным статинам. Розувастатин с высокой эффективностью в отношении достижения целевых уровней ХС-ЛПНП, хорошо изученными клиническими эффектами и профилем безопасности, включая низкий риск межлекарственных взаимодействий, является оптимальным терапевтическим агентом на всех этапах лечения. Выбор конкретного генерического лекарственного средства должен проводиться с учетом данных о био- и терапевтической эквивалентности лекарственного средства, основываться на информации о способе его производства и соблюдении стандарта «Надлежащая производственная практика», данных исследований конкретного генерика.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mach F, Baigent C. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. doi: 10.1002/14651858.cd004816.pub5
4. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485–494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615
5. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154–156. doi: 10.1038/ng1161
6. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2014;54(1):273–293. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025
7. Wang N, Tall AR. New approach to PCSK9 therapeutics. *NEJM*. 2017;376:41–51.
8. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs of Today*. 2006;42(1):39. doi: 10.1358/dot.2006.42.1.963528.

9. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Peer Review Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023 Aug 29;148(9):e9-e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168. Epub 2023 Jul 20. Erratum in: *Circulation*. 2023 Sep 26;148(13):e148. Erratum in: *Circulation*. 2023 Dec 5;148(23):e186.
10. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:689–98. doi: 10.1185/030079903125002405.
11. Ridker P, Danielson e, Fonseca FHA, et al. Reduction in C-reactive and LDL cholesterol and cardiovascular events rate after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER. *Lancet*. 2009;373:1175–82. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60447-5.
12. Ridker PM, Mora S, Rose L, et al. on Behalf of the JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37:1373–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehw046.
13. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;26;374(21):2021–31. doi: 10.1056/NEJMoa1600176.
14. Karlson B, Wiklund O, Palmer M, et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc. Pharmacother*. 2016;2:212–7. doi: 10.1093/ehjcvp/pww006.
15. Bubnova MG, Ilchenko MYu, Lebedev PA. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. Rosuvastatin capabilities. *Cardiosomatics*. 2021;12(2):110–118. doi: 10.26442/22217185.2021.2.200859.
16. Wang Y-C, Hsieh T-C, Chou C-L, et al. Risks of Adverse events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study Medicine (Baltimore). 2016;95(2):e2487. doi: 10.1097/MD.0000000000002487.
17. Aronov DM. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part III. Mechanisms of the pleiotropy of statins. *Kardiosomatika*. 2013;4(2). www.con-med.ru. (in Russ.).
18. Joseph P, Glynn R, Lonn E, Ramasundarahettige C, Eikelboom J, MacFadyen J, Ridker P, Yusuf S. Rosuvastatin for the prevention of venous thromboembolism: a pooled analysis of the HOPE-3 and JUPITER randomized controlled trials. *Cardiovasc Res*. 2022 Feb 21;118(3):897–903. doi: 10.1093/cvr/cvab078.
19. Prystrom AM, Samohodkina SV, Kreyter ML, Gumenuk AG. Comparative efficacy and safety Mertenil (rosuvastatin) in patients with hyperlipidemia. *Med. novosti*. 2013;3:51–56. (in Russ.).
20. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HeART UK. *Atherosclerosis*. 2020;313:126–36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008.