

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СИМВАСТАТИН

И.И. Князькова, М.О. Бабак

*Харьковский государственный медицинский университет
Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков*

Ключевые слова: холестерин, ишемическая болезнь сердца, профилактика, гиполипидемическая терапия, симвастатин.

Снижение уровня холестерина плазмы сопровождается значительным снижением общей смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных [25]. Среди используемых лекарственных средств статины занимают прочные позиции в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), являясь одной из наиболее существенных жизнесохраняющих современных фармакотерапевтических технологий [43]. Данные крупномасштабных многоцентровых исследований убедительно подтвердили, что прием статинов снижает вероятность развития инфаркта миокарда, коронарной смерти, инсульта, уменьшает потребность в оперативном лечении ИБС [21, 33].

Несмотря на то, что статины были открыты более чем тридцать лет тому назад, количество исследований этих лекарств не уменьшается. В настоящее время они направлены на изучение нелипидных эффектов, определение оптимальной дозировки препаратов, расшифровку механизмов индивидуальной чувствительности к данной группе лекарственных средств, а также поиск рациональных лекарственных комбинаций для усиления положительного действия статинов.

В данном обзоре представлены фармакология, нелипидные эффекты и результаты клинического применения симвастатина — абсолютного лидера по количеству исследований этой группы лекарственных средств.

Симвастатин — гиполипидемический препарат, относящийся к первой генерации ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) или статинов [11]. Симвастатин — неактивное пролекарство; после приема внутрь хорошо абсорбируется (до 60—85%) и подвергается биотрансформации «первого прохождения» через печень. В ней симвастатин быстро метаболизируется из неактивного лактона в свою активную форму — β-гидрокси-кислоту и другие менее важные метаболиты, некоторые из которых активны. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,3—2,4 ч и снижается на

90% через 12 ч. Около 95% активного метаболита связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения активных метаболитов составляет 1,9 ч. Выводится преимущественно с каловыми массами (60%) в виде метаболитов, около 10—15% — почками в неактивной форме [5].

Симвастатин специфически подавляет активность ключевого фермента внутриклеточного синтеза холестерина (ХС) — ГМГ-КоА-редуктазы, под влиянием которого ГМГ-КоА преобразуется в мевалоновую кислоту, предшественник ХС и ряда биологически активных веществ (изопреноидов) (рисунок).

Снижение образования ХС в клетках печени способствует увеличению синтеза рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), что ведет к повышенному захвату и извлечению их из кровотока и соответственно снижению концентрации общего ХС и ХС ЛПНП. Действие статинов по снижению уровня ХС ЛПНП является дозозависимым, но эта ассоциация носит не линейный, а экспоненциальный характер [8]. В исследованиях показано, что терапия симвастатином ведет к значительному стабильному снижению уровня общего ХС на 23—37% и ХС ЛПНП на 27—48% в зависимости от суточной дозы. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6% — «правило шести» [23]. Действие статинов на триглицериды вторично и, по-видимому, связано с экспрессией ремнантных (апо Е) рецепторов на поверхности гепатоцитов, участвующих в катаболизме липопротеидов промежуточной плотности, в составе которых примерно 30% триглицеридов [8]. По данным рандомизированных клинических исследований симвастатин приводит к снижению уровня триглицеридов на 20—40% в зависимости от исходного уровня [28]. Механизмы действия статинов на уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) весьма сложны и противоречивы. Повышение уровня ХС ЛПВП может быть вторичным ввиду снижения пула ХС ЛПНП. Поскольку ген Апо А-1 не содержит элемента, регу-

При одночасному прийомі симвастатина з дигоксином спостерігається підвищення концентрації його в плазмі крові.

Таким образом, симвастатин в терапевтичних дозах (10—40 мг/сут) має хороший профіль безпеки і переносимості. Максимальна суточна доза — 80 мг/сут.

В ситуації, коли вимагається додаткове зниження ХС ЛПНП, для посилення ефекту може бути призначено езетиміб. В відповідності з даними нещодавно завершеного дослідження UK-HARP-II (The second United Kingdom Heart and Renal Protection), додаткове призначення езетиміба к 20 мг симвастатина в течение 6 мес у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю приводило до додаткового зменшення рівня ХС ЛПНП на 21% [32].

В дослідженні SAFARI — багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому активному управлінні — порівнювали ефективність комбінованої терапії симвастатина (20 мг) з фенофібратом (160 мг/сут), з монотерапією симвастатином (20 мг/сут) у пацієнтів з комбінованою гіперліпемією. Через 12 нед лікування в групі комбінованої терапії відзначено зниження рівня тригліцеридів на 43% (в групі монотерапії симвастатином — на 20,1%), ХС ЛПНП — на 31,2% (в групі порівняння — на 25,8%) і підвищення ХС ЛПВП — на 18,6% (в групі порівняння — 9,7%) [24].

Плейотропні ефекти симвастатина

Симвастатину, як і всьому класу статинів, властиві так звані плейотропні ефекти — антиатерогенні, не залежачі від зниження ліпідів в крові. Більшість цих ефектів, по-видимому, є наслідком інгібування активності фермента ГМГ-КоА-редуктази, оскільки мевалонатова кислота — результат цієї реакції — це не тільки попередник холестерину (через сквален), але також і ізопренових похідних білків, які, в свою чергу, є основними для нормального функціонування клітин (див. малюнок) [6]. Ізопренові похідні — важливі компоненти посттрансляційної модифікації різних білків, які беруть участь в внутрішньоклітинних процесах передачі сигналів, в тому числі невеликих ГТФ-зв'язувачих білків (G-протеїни) [10]. К основним ефектам G-білків належать: регуляція клітинного росту і диференціювання, експресія генів, подвижність клітин, транспорт всередині клітин білків і ліпідів, а також здійснення захисних реакцій. Для активації більшості ГТФ-зв'язувачих білків (Rho, Rac, Rab і Rap) необхідний геранілгеранілпірофосфат, деякі з них є фарнезилюваними (Ras) [48].

Основні плейотропні ефекти симвастатина наступні:

1. Вплив на окислені ліпопротеїди.
2. Вдосконалення ендотеліальної функції.
3. Зниження клітинної адгезії.

4. Протизапальний вплив.
5. Інгібування проліферації і міграції гладком'язових клітин.
6. Стабілізація атеросклеротическої бляшки.
7. Зниження агрегації тромбоцитів.
8. Вдосконалення стану фібринолітическої системи.
9. Вплив на інші органи і системи (предотвращення остеопороза, переломів кісток; зниження насичення жовчі холестерином, розчинення холестеринових каменів, тенденція до зниження онкогенності, предотвращення захворювань Альцгеймера і судинних деменцій).

Вплив на окислені ліпопротеїди. Окислені ліпопротеїди, по-видимому, грають ключову роль в захопті холестерину ліпопротеїдів макрофагами і в інших процесах, в тому числі в цитотоксическому впливі на ендотеліальні клітини. Статини знижують чутливість ліпопротеїдів до окислення як *in vitro*, так і *in vivo*. В дослідженні показано, що терапія симвастатином суттєво знижує маркери окислювального стресу у пацієнтів з гіперхолестеринемією і цукровим діабетом [34]. Інтересно, що призначення лозартана з симвастатином пацієнтам з артеріальною гіпертензією і гіперхолестеринемією приводило до збільшення антиоксидантного ефекту в порівнянні з монотерапією симвастатином [29].

Вдосконалення ендотеліальної функції. Дисфункція ендотеліа є доклініческим ознакою раннього атеросклерозу. При ендотеліальній дисфункції спостерігається дифузія ліпідів і клітин запалення (в частині моноцитів, Т-лімфоцитів) в ендотелій і субендотеліальні ділянки судин [9]. Секретація цитокінів і факторів росту стимулює міграцію в інтиму, проліферацію гладком'язових клітин, і накоплення матричного колагену, моноцитів і інших білих клітин крові, формуючи атерому. Наступуюче прогресування атерому, навіть неоклюзуюче, може призводити до порушенню її цілостності, що веде до тромбозу, розвитку гострого коронарного синдрому і інфаркту міокарда [6]. По-тому неінвазивне визначення дисфункції ендотеліа важливо для діагностики і моніторингу ранніх атеросклеротических змін ендотеліа судин.

Статини надають коригуючий вплив на ендотеліальну дисфункцію опосередовано через нормалізацію ліпідного спектру крові і шляхом прямого впливу на ендотелій (незалежно від змін ліпідного спектру крові) [46]. Wilson S.H. і співавт. експериментально встановили, що симвастатин сприятливо впливає на функцію ендотеліа без гіполіпеміческого впливу. Це проявляється в формі збереженого відгуку на збільшенні перфузії міокарда і слабкості реакції мікроциркуляторного русла при підвищенні потреби міокарда в кислороді [2]. В дослідженні O'Driscoll G. і співавт. показано, що лікування симвастатином приводить до удоскона-

шению эндотелиальной дисфункции уже через 30 дней [41]. Кроме того, увеличивается эндотелийзависимая вазодилатация у пациентов с гиперхолестеринемией и стабильной стенокардией напряжения. Выявлено также увеличение коронарного резерва и перфузии миокарда у пациентов с ИБС. Возможные механизмы включают:

- повышение образования азота оксида (NO) посредством благоприятного влияния на экспрессию эндотелиальной NO-синтазы;
- снижение секреции эндотелина-1 и увеличение синтеза простациклина, что благоприятно влияет на сдвиг баланс вазоконстрикторов/вазодилаторов в пользу вазодилатации;
- восстановление повышенного содержания в плазме сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF);
- индукцию апоптоза эндотелиальных клеток;
- увеличенные уровни эндотелиальных микрочастиц, которые связывают с клиническими признаками атеросклероза. В исследованиях показано, что статины снижают секрецию эндотелиальных частиц активированными эндотелиальными клетками коронарных артерий у человека посредством ингибирования Rho-киназы.

Снижение клеточной адгезии. Взаимодействие между лейкоцитами крови и эндотелием сосудов является важной составляющей патогенеза атеросклероза. Экспериментально установлено увеличение адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам при введении в кровь окисленных ЛПНП, что, вероятно, является результатом экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, P-селектина) на поверхности эндотелиоцитов [44]. Экспериментальные исследования показали, что симвастатин снижает экспрессию молекул адгезии, в частности уровни внутриклеточных молекул адгезии (ICAM)-1 и P-селектина. В исследовании Seljeflot I. и соавт. терапия симвастатином пациентов с ИБС в течение 1 года приводила к существенному снижению ICAM-1 ($P < 0,001$), E-селектина ($P = 0,022$) и P-селектина ($P < 0,001$) [50]. Снижение биохимических маркеров эндотелиальной функции может свидетельствовать о меньшей активации эндотелия, который, в свою очередь, может оказывать влияние на модуляцию прогрессии атеросклероза [36].

Противовоспалительное действие. Установлено, что симвастатин уменьшает выраженность реакции воспаления, вызванного инъекцией бактериального эндотоксина здоровым добровольцам, о чем свидетельствовало отсутствие увеличения плазменных концентраций TNF-альфа и интерлейкина-6 по сравнению с группой контроля [20].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о существенной зависимости между воспалительным маркером С-реактивным белком (СРБ) и риском сердечно-сосудистых осложнений у больных с документированной ИБС. Так Р.М. Ridker и соавт. доказали, что повышенный уровень СРБ в 4 раза увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых событий, а сочетание повышенных СРБ и ЛПНП — в 6 раз. Выявленная взаи-

мосвязь объясняется тем, что при повышенном уровне СРБ происходит значительное ускорение прохождения моноцитов в и под эндотелий сосудов, а, следовательно, возникает самопотенцирующий патологический круг воспаления в сосудистой стенке. В исследованиях по изучению влияния симвастатина на показатели СРБ в плазме крови выявлен дозозависимый эффект. Так в дозе 20 мг/сут наблюдалось умеренное, но высокодоверное снижение уровня СРБ на 16%, тогда как в дозе 40 мг/сут отмечено снижение уровня СРБ на 32% у пациентов с гиперлипидемией. У пациентов с острым коронарным синдромом с исходно нормальными значениями ХС ЛПНП при сравнении противовоспалительных эффектов двух дозировок симвастатина 10 и 40 мг/сут оказалось, что только максимальная доза изучаемого препарата приводила к существенному снижению СРБ [9].

Ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток. Показано, что для пролиферации гладкомышечных клеток необходимы изопреновые производные, образующиеся в процессе обмена мевалоновой кислоты [2]. Экспериментальные работы выявили ингибирующее действие симвастатина на пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию. Экспериментально установлено, что симвастатин индуцирует у крыс апоптоз кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток; снижает синтез интерлейкина-6 *in vitro* в культуре гладкомышечных клеток сосудов человека [10]. Соответственно длительное лечение симвастатином улучшает дилатирующую функцию гладкомышечных клеток сосудов при гиперлипидемии и приводит к снижению артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией.

Стабилизация атеросклеротической бляшки. Разрыв атеросклеротической бляшки обычно наблюдается в участках, где макрофаги накапливаются и секретируют металлопротеиназы, которые ослабляют тонкую фиброзную покрывку. Экспериментально установлено, что симвастатин снижает секрецию *in vitro* металлопротеиназы-9 макрофагами человека и мышей благодаря своему блокирующему действию на метаболизм мевалоновой кислоты [19]. Недавние исследования продемонстрировали, что у пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией симвастатин ингибирует экспрессию металлопротеиназы-9 [14]. Таким образом, способность симвастатина подавлять активность макрофагов предполагает стабилизирующее воздействие на атеросклеротическую бляшку независимо от липидоснижающего эффекта.

В исследованиях показано, что длительное лечение симвастатином у пациентов с гиперхолестеринемией приводило к существенному уменьшению площади атеросклеротического поражения и толщины комплекса интима-медиа с увеличением просвета сосуда, по данным магнитно-резонансной томографии [23].

Влияние на агрегацию тромбоцитов. Гиперхолестеринемия сопровождается повышением агре-

гации тромбоцитов, которое зависит от влияния таких факторов, как перекисное окисление липидов, повышенная продукция тромбоксана, повреждение мембраны тромбоцитов и выход кальция в цитоплазму. При ИБС и гиперхолестеринемии агрегация тромбоцитов была значительно повышена по сравнению с нормой ХС в крови [37]. Лечение симвастатином пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией приводило к уменьшению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, продукции тромбоксана B_2 и уровня кальция в цитоплазме тромбоцитов [40].

Помимо угнетения агрегации тромбоцитов статины могут уменьшать выработку тканевого тромбопластина в атеросклеротической бляшке, снижать вязкость и повышать фибринолитическую активность крови. Отмечено, что терапия симвастатином приводит к снижению продукции тканевого тромбопластина в культуре макрофагов человека [31].

В исследованиях продемонстрировано, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы сокращают частоту острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с гиперлипидемией. Протективные эффекты этих препаратов по предупреждению острых сердечно-сосудистых событий сохранялись и у пациентов без гиперлипидемии [33].

Влияние на механизмы фибринолиза

Тканевой фактор играет важную роль в стимуляции коагуляции крови и образовании фибриногена. В эксперименте на модели культуры эндотелиальных клеток аорты кролика показано, что предварительное введение симвастатина существенно снижает индуцированную ангиотензином II экспрессию тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1 через Rho/Rho-киназный путь [19, 31].

Тканевой активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена-1 являются предикторами последующих сердечно-сосудистых событий. Симвастатин уменьшает экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 и увеличивает уровни тканевого активатора плазминогена на участках сосудистых повреждений, что снижает образование фибрина и предупреждает развитие тромба [30].

Терапия симвастатином приводила к снижению фактора Виллебранда [13].

Фибриноген является независимым и мощным предиктором сосудистых событий. В ряде исследований не отмечено существенных изменений фибриногена при лечении симвастатином. В других клинических исследованиях продемонстрировано, что симвастатин (10—20 мг/сут) существенно снижал концентрацию фибриногена у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, что имеет важное значение в предупреждении развития тромбоцитарных осложнений. Отмечено, что у пациентов с ИБС даже в результате кратковременной терапии симвастатином (20 мг) в течение четырех недель существенно уменьшалась концентрация фибриногена и улучшалось клиническое течение стенокардии [15].

Результаты многоцентровых клинических исследований

Исследование HPS (Heart Protection Study) — самое крупное проспективное когортное рандомизированное исследование по изучению влияния длительного приема симвастатина на сердечно-сосудистую и некардиальную смертность больных, выполненное под эгидой Совета медицинских научных исследований Великобритании и Британского кардиологического фонда, спланированное и проведенное отделением клинических исследований Оксфордского университета независимо от источников финансирования [17, 26]. В проекте участвовало 20 536 пациентов (в возрасте от 40 до 80 лет) с ИБС, другими заболеваниями периферических артерий или сахарным диабетом, у которых был повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование включались пациенты различных категорий, в том числе женщины, лица старше 70 лет, а также люди, у которых содержание ХС было средним или ниже среднего. Всем участникам назначали симвастатин в дозе 40 мг/сут или плацебо в течение 5 лет (1994—2001).

Среди 10 269 больных, рандомизированных на прием симвастатина, в течение исследования принимали препарат 85%. Из них 80% получали 40 мг симвастатина в соответствии с протоколом, 3% отказались от него, но принимали статины вне протокола, 2% — принимали как симвастатин, так и другой статин, назначенный врачом, независимо от исследователей. В группе плацебо из 10 267 пациентов вне протокола принимали статины 17% участников. Таким образом, реальная эффективность симвастатина по сравнению с плацебо была выше (примерно на 30%) зарегистрированных в исследовании.

У пациентов, принимавших симвастатин, наблюдалось достоверное снижение концентрации атерогенных липидов в крови. В течение периода наблюдения среднее различие между группами симвастатина и плацебо по уровню общего ХС составляло 1,2 ммоль/л, а по уровню ХС ЛПНП — 1 ммоль/л.

В группе, где больным был назначен симвастатин, смертность от всех причин составила 12,9% по сравнению с 14,7% среди пациентов группы плацебо ($P = 0,0003$). Снижение летальности происходило вследствие существенного уменьшения коронарной смертности (5,7% в группе симвастатина против 6,9% в группе плацебо; $P = 0,0005$) и незначительного снижения смертности от других сосудистых заболеваний (1,9% против 2,2% соответственно; $P = 0,07$). Общий риск сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, необходимость реваскуляризации) снизился среди принимавших симвастатин на 24%, потребность в некоронарных реваскуляризациях — на 16%. Причем различия в частоте значимых сосудистых эпизодов становилось достоверным уже на второй год наблюдения.

За период наблюдения отмечено развитие инсульта у 8,2% пациентов группы плацебо и у 5,8% лиц, принимавших симвастатин. Выявлено досто-

верное снижение риска развития не только ишемических, но и неидентифицированных инсультов, среди которых большее количество, по-видимому, составляли ишемические нарушения. Случаи геморрагических инсультов не участились.

Степень снижения риска сосудистых событий отмечена и у больных с исходно высоким уровнем ХС ЛПНП, и у пациентов с нормальными и низкими значениями этого показателя. Полученные данные подтверждают значимость плейотропных эффектов симвастатина. Кроме того, теряет важность лабораторный контроль за липидным спектром плазмы как критерием эффективности действия статинов, поскольку большее значение приобретает снижение частоты клинических исходов.

Результаты исследования показали, что прием 40 мг/сут симвастатина в течение 5 лет позволяет предотвратить:

- 100 случаев сердечно-сосудистых осложнений среди каждых 1000 лиц с постинфарктным кардиосклерозом;

- 80 случаев сердечно-сосудистых осложнений среди каждых 1000 больных ИБС;

- 70 случаев сердечно-сосудистых осложнений среди каждых 1000 лиц с сахарным диабетом старше 40 лет;

- 70 случаев сердечно-сосудистых осложнений среди каждых 1000 лиц с атеросклеротическим поражением периферических артерий (сосудов нижних конечностей, шеи и др.);

- 70 случаев сердечно-сосудистых осложнений среди каждых 1000 лиц, перенесших ранее инсульт.

Таким образом, дополнительное назначение симвастатина к уже проводимому лечению улучшало выживаемость пациентов с высоким риском сосудистой смерти. Особенностью исследования явилось выявление благоприятных эффектов симвастатина не только у пациентов с ИБС (когортный предыдущих исследований), но и с другими сосудистыми заболеваниями, а также у больных сахарным диабетом. Большая выборка участников исследования позволила убедительно продемонстрировать полезность применения симвастатина у пожилых людей и женщин. Кроме того, преимущества симвастатина проявлялись независимо от сопутствующей терапии (аспирин, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Анализ безопасности терапии показал, что в 0,8% случаев прием симвастатина вызывал клинически значимое повышение активности печеночных ферментов (0,6% в группе плацебо); в 0,09% случаев наблюдалось существенное повышение активности креатинфосфокиназы (0,05% в группе плацебо); риск миопатии составил 0,01% в год. Не выявлено достоверных различий между группами в частоте онкологических заболеваний.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) изучено влияние длительной терапии симвастатином на риск коронарных событий у 4444 пациентов с ИБС (перенесен-

ным инфарктом миокарда и/или стенокардией) и умеренной гиперхолестеринемией (общий холестерин 5,5—8 ммоль/л) [45]. Симвастатин пациентам назначали после 8 нед диеты или плацебо. Длительность исследования составила в среднем 5,4 года. Дозу препарата титровали в течение 6 мес, максимальная составляла 40 мг/сут. Лечение симвастатином привело к снижению общего ХС на 25%, ХС ЛПНП — на 35%, триглицеридов — на 10%, а уровень ХС ЛПВП увеличился на 8%. В группе пациентов, принимавших симвастатин, отмечено снижение риска общей смерти на 30% ($P = 0,0003$), коронарной смерти — на 42%, больших коронарных событий — на 34% ($P < 0,00001$), коронарной реваскуляризации — на 37% ($P < 0,00001$).

При ретроспективном анализе у больных сахарным диабетом ($n = 202$) лечение симвастатином приводило к снижению риска основных коронарных событий (коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда) на 55% ($P = 0,002$), а у пациентов с ИБС без сахарного диабета — на 32% ($P = 0,0001$). При анализе результатов этого исследования с применением новых диагностических критериев Американской диабетической ассоциации оказалось, что риск коронарных событий снизился на 42% ($P = 0,001$) у больных сахарным диабетом ($n = 251$) и на 38% ($P = 0,003$) в случаях нарушения толерантности к глюкозе ($n = 343$).

Таким образом, исследование 4S явилось наиболее показательным в отношении лечения и вторичной профилактики у пациентов с ИБС при назначении статинов. Кроме того, было продемонстрировано, что снижение общего ХС и ХС ЛПНП способно улучшить прогноз больных сахарным диабетом, страдающих ИБС, причем более значимо, чем у пациентов без него.

Исследования последних лет расширили знания о патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) и обосновали целесообразность применения статинов в период госпитальной фазы лечения обострений ИБС. В фазу Z рандомизированного двойного слепого исследования A to Z (Aggrastat to Zocor) сравнивали ранний щадящий и интенсивный режимы назначения симвастатина у пациентов с ОКС. В фазу Z включено 4497 больных ОКС как с элевацией, так и без подъема сегмента ST не позднее пяти (медиана — 3,5 дня) первых дней госпитализации. 2232 больных в течение первых четырех месяцев получали плацебо, затем симвастатин в дозе 20 мг/сут (группа «обычного» лечения). Остальным 2265 пациентам в течение первых пяти дней госпитализации назначали симвастатин 40 мг/сут на 30 дней, а затем 80 мг/сут до конца исследования (группа «агрессивной» терапии). Длительность наблюдения предполагалась до получения 970 первичных событий в течение от 6 до 24 мес. Две стратегии лечения сравнивали по кумулятивной частоте развития сердечно-сосудистых смертей либо нефатальных ИМ, либо нефатальных инсультов, либо госпитализаций в связи с повторно возникшим ОКС (первичная конечная точка) в выделенных группах.

Через 8 мес наблюдения медианы достигнутых уровней ХС ЛПНП составили в группе «агрессивного» лечения — 63 мг/дл (1,63 ммоль/л) и 77 мг/дл (1,99 ммоль/л) в группе «обычного» лечения. При практически равнозначном уровне достигнутого снижения ХС ЛПНП не выявлено статистически значимых преимуществ раннего «агрессивного» лечения по отношению к «обычному». Вместе с тем наблюдалась тенденция к снижению риска основных сердечно-сосудистых событий (на 11%; $P = 0,14$) в группе «агрессивной» терапии симвастатином. Различий в частоте смертей от всех причин, ИМ, госпитализаций в связи с ОКС, реваскуляризации между группами «обычной» и «агрессивной» терапии не отмечено. Среди пациентов «агрессивного» режима достоверно реже развивались случаи застойной сердечной недостаточности (относительный риск — 0,72; $P = 0,04$).

Следует отметить, что применение симвастатином в дозе 80 мг/сут ассоциировалось с существенным увеличением риска миопатий (как минимум, 10-кратное повышение креатинкиназы, сочетающееся с миалгиями): 0,4% против 0% ($P = 0,02$). При этом у 3 больных развился рабдомиолиз с повышением креатинкиназы более 10000 ед/л.

Таким образом, с учетом результатов исследований по применению статинов при обострении ИБС необходимость раннего включения статинов в комплекс лечебных мероприятий при обострении ИБС должна определяться индивидуально на основании клинически взвешенного решения. У пациентов, принимавших статины до развития ОКС, их назначение следует продолжить. При этом необходим тщательный контроль за динамикой креатинфосфокиназы и аланинаминотрансферазы. Если нет указаний на заболевания печени и при нормальном уровне печеночных трансаминаз, статины можно назначать в первые дни госпитализации. При этом повышение ферментов крови (в том числе аланинаминотрансферазы) у больных с острым ИМ может затруднять адекватную диагностику патологии печени. Представляется разумным применение статинов у больных с ИМ после нормализации ферментов крови (в соответствии с исследованием PROVE IT — на 7-е сутки заболевания) [18].

В проспективном рандомизированном открытом слепом исследовании IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering) проведено сравнение эффективности двух стратегий гиполипидемической терапии (высокой дозы аторвастатина и обычной дозы симвастатином) на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [42]. В исследование включено 8888 человек (до 80 лет), перенесших ОИМ. 4439 больным назначали аторвастатин 80 мг/сут, остальные 4449 получали симвастатин 20—40 мг/сут. Длительность наблюдения составила в среднем 4,8 года (1999—2005 гг).

Через 4,8 года наблюдения уровень холестерина ЛПНП оказался существенно ($P < 0,001$) ниже в группе аторвастатина (81 мг/дл) по сравнению с

группой симвастатином, где этот показатель составил 104 мг/дл. Следует отметить, что существенных различий по частоте развития основных коронарных событий (нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, коронарная смерть) не наблюдалось: в группе интенсивной статинотерапии этот показатель составил 9,3% против 10,4% в группе пациентов, получавших симвастатин (отношение рисков (ОР) — 0,89; $P = 0,07$). В группе аторвастатина частота нефатального ИМ составила 6,0% против 7,2% в группе симвастатином (ОР — 0,83; $P = 0,02$).

Частота основных сердечно-сосудистых событий (коронарные события и инсульт) оказалась меньшей в группе интенсивной статинотерапии (ОР — 0,84; $P = 0,02$), как и частота всех коронарных событий (основные коронарные события плюс реваскуляризация и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии; ОР — 0,84; $P < 0,001$). Частота смерти от других (несердечных) причин и общая смертность были одинаковыми в обеих группах.

На фоне приема высоких доз статинов чаще развивались побочные эффекты, требовавшие отмены лечения. В частности, повышение уровня трансаминаз послужило причиной прекращения приема статинов в 1% случаев в группе аторвастатина, и лишь в 0,1% случаев в группе симвастатином.

Таким образом, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом интенсивное снижение холестерина ЛПНП не приводило к существенному уменьшению первичной конечной точки — основных коронарных событий, но сопровождалось снижением риска вторичных комбинированных точек и нефатального ИМ. Различий в сердечно-сосудистой и общей смертности не отмечено.

Влияние симвастатином на коронарный атеросклероз

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial) изучены эффекты долговременной гиполипидемической терапии симвастатином (10—40 мг/сут, средняя доза $(28,5 \pm 13)$ мг/сут) на прогрессирование и регресс коронарного атеросклероза, по данным количественной ангиографии у 460 пациентов с ИБС, у которых выявлено, по крайней мере, 3 визуально подтвержденные атеросклеротические повреждения коронарных артерий, общий ХС — 4,1—6,2 ммоль/л, ХС ЛПВП — менее 2,2 ммоль/л, фракция выброса ЛЖ — больше 35%. Наблюдалось достоверное снижение уровня ХС ЛПНП на 30,5%. Повторная коронароангиография через 4 года показала замедление ангиографически подтвержденного коронарного атеросклеротического сужения в группе симвастатином по влиянию на средний диаметр, минимальный диаметр и максимальный процент диаметра стенозов независимо от основных факторов риска ИБС. Несмотря на то, что достоверного снижения смертности и частоты ОИМ в группе симвастатином не выявлено, отмечено уменьшение потребности в аортокоронарном шунтировании [16].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CIS (Coronary Intervention Study), включавшем 254 пациента с ИБС и гиперхолестеринемией, изучена эффективность симвастатина (средняя доза 34,5 мг/сут) или плацебо, длительностью в среднем 2,3 года наблюдения. Допускалось применение ионообменных смол. Повторная ангиография выполнена в 205 случаях. Наблюдалось достоверное снижение уровня ХС ЛПНП на 35%. Прогрессирование коронарного атеросклероза было значительно меньшим в группе симвастатина. Так минимальный диаметр обструкции, определенный по данным количественной коронарной ангиографии, уменьшился приблизительно в пять раз по сравнению с группой контроля (и составил в группе симвастатина — 0,017 мм; в группе плацебо — 0,0954 мм). Кроме того, средний диаметр просвета коронарной артерии также существенно различался (и составил в группе симвастатина — 0,20 мм и в группе плацебо +0,23 мм; $P = 0,0006$) с тенденцией к регрессу в группе симвастатина. Выявлена существенная корреляция между уровнем ХС ЛПНП и минимальным диаметром просвета сосуда ($P = 0,003$). Хотя в исследовании не ставилась цель показать различия в клинических событиях, комбинированное количество всех основных сердечно-сосудистых событий было менее частым в группе симвастатина (15 из 129 пациентов в группе симвастатина и 19 из 125 пациентов в группе плацебо). Таким образом, лечение симвастатином в дозе 40 мг/сут оказывало не только гиполипидемическое действие, но и существенно замедляло прогрессию коронарного атеросклероза в течение короткого периода лечения. Кроме того, в группе симвастатина замедление прогрессирования коронарного атеросклероза обратно коррелировало с достигнутым уровнем ХС ЛПНП [12].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MAAS (Multicentre Anti-Atheroma Study) у 381 больного гиперлипидемией и ИБС, имевших поражение, по крайней мере, 2 сегментов коронарных артерий и уровнем общего ХС в крови 5,5—8 ммоль/л, триглицеридов < 4 ммоль/л, изучали эффективность симвастатина (средняя доза 20 мг) или плацебо в течение 4 лет. Следует отметить, что все пациенты соблюдали диету; допускался прием антикоагулянтов, антитромбоцитарных препаратов; возможен был прием и других (но не липидснижающих) препаратов. В результате в группе лиц, получавших симвастатин, наблюдалось снижение общего ХС на 23%, ХС ЛПНП — на 31%, повышение ХС ЛПВП на 9%. У лиц, получавших плацебо, стенозированный участок коронарной артерии прогрессировал (увеличение стеноза в среднем на 2,6%), тогда как у пациентов, получавших симвастатин, уменьшался стеноз (в среднем на 3,6%). Значительно чаще в группе плацебо отмечены новые участки стенозирования — 48 случаев по сравнению с 28 в группе симвастатина, то же касалось и развития полной окклюзии — 18 случаев по сравнению с 8 соответственно. Наблюдалась тенденция к сниже-

нию сердечно-сосудистых исходов (18 ОИМ в группе лечения и 14 ОИМ в группе плацебо) [38].

В рандомизированном открытом сравнительном исследовании JUST (Japanese utilization of simvastatin therapy) рассмотрены эффекты симвастатина на состояние коронарного атеросклероза по данным количественной коронароангиографии.

В исследование включены 299 пациентов с ИБС и признаками атеросклеротического поражения коронарных артерий (диаметр стеноза $\geq 50\%$) и умеренной гиперхолестеринемией (общий холестерин сыворотки крови находился в пределах ≥ 200 и ≤ 280 мг/дл), рандомизированных на прием симвастатина 10 мг/сут на фоне гиполипидемической диеты или только диеты. Длительность исследования составила 2 года.

Через 2 года наблюдения отмечено снижение уровней ХС ЛПНП на 31,9% в группе пациентов, принимавших симвастатин, и на 2% в группе сравнения. По данным количественной коронароангиографии в группе пациентов, находящихся только на гиполипидемической диете, выявлено существенное прогрессирование стенозирования с уменьшением минимального диаметра обструкции и среднего диаметра просвета коронарной артерии ($P < 0,001$ и $P = 0,004$ соответственно). Терапия симвастатином замедляла атеросклеротическую прогрессию, однако достоверные изменения характерны только для показателя минимального диаметра обструкции ($P = 0,034$). При этом прогрессия атеросклеротического процесса была в значительно меньшем количестве сегментов по сравнению с группой, находящейся на гиполипидемической диете. Кроме того, в группе симвастатина количество пациентов с ангиографической прогрессией составляло 23,3%, тогда как в группе сравнения — 39,4%.

Исследование показало, что терапия симвастатином в течение 2 лет в дозе 10 мг/сут приводила к улучшению липидного профиля и замедлению прогрессии коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС и умеренной гиперхолестеринемией [35].

Таким образом, в исследованиях с применением обычных доз симвастатина наблюдалось умеренное снижение уровня ХС ЛПНП и выраженности процесса коронарного атеросклероза. И хотя в указанных исследованиях не ставился вопрос изучения клинического течения ИБС, тем не менее, достоверных различий клинических исходов при применении симвастатина или плацебо не отмечено.

Такие различия могут быть объяснены, с одной стороны, необходимостью более агрессивного снижения уровня ХС ЛПНП у пациентов с клинически значимым коронарным атеросклерозом, что подтверждено в последующих исследованиях и обозначено ориентиром в рекомендациях NCEP ATP III (таблица).

С другой стороны, различия вытекают из ограниченности возможностей метода коронарной ангиографии. В 2000 году Nissen S.E. впервые применил

Таблиця. Целевые уровни ХС ЛПНП из доклада НОПХ «Лечение взрослых-III» и стартовые точки для терапевтических изменений образа жизни и применения лекарств в разных категориях риска и их модификаций на основании данных недавних клинических испытаний [24]

Категория риска	Целевой уровень	Уровень для начала терапевтических изменений образа жизни	Стартовый уровень для применения лекарств
Высокий риск: КБС или ее эквиваленты (10-летний риск > 20%)	< 100 (2,6) Альтернативная цель: < 70 (1,81)*	≥ 100 (2,6)	≥ 100 (2,6) [< 100 (2,6): лекарства возможны]
Умеренно высокий риск: 2 или более факторов риска** (10-летний риск 10—20%)	< 130 (3,36)	≥ 130 (3,36)	≥ 130 [100—129 (2,6—3,34): лекарства возможны]
Умеренно высокий риск: 2 или более факторов риска** (10-летний риск < 10%)	< 130 (3,36)	≥ 130 (3,36)	≥ 160 (4,14)
Меньший риск: 0—1 факторов риска**	< 160 (4,14)	≥ 160 (4,14)	≥ 190 (4,9) [160—189: лекарства возможны]

Примечание. Величины приведены в мг/дл и ммоль/л как в оригинале.

* у больных с повышенным содержанием триглицеридов используется целевой уровень ХС не-ЛПВП 100 мг/дл;

** факторы риска включают курение сигарет, артериальную гипертензию (артериальное давление ≥ 140/90 мм рт. ст.

или применение антигипертензивных препаратов), низкий ХС ЛПВП (< 40 мг/дл),

случаи преждевременной КБС в семье (у родственников первого поколения, мужчин в возрасте < 55 лет, женщин < 65 лет) и возраст ≥ 45 лет для мужчин и ≥ 55 лет для женщин.

внутрикоронарное ультразвуковое сканирование сосуда, что позволило изучать процессы, происходящие в стенке сосуда. С помощью этого исследования была подтверждена теория Glagov S. о том, что на ранних стадиях развития атеросклероза образование бляшки в стенке сосуда приводит к утолщению наружной оболочки сосуда и не сопровождается изменением диаметра просвета сосуда. Следовательно, внутрисосудистое ультразвуковое исследование позволило изучать состояние коронарных артерий и, в частности, динамику атеросклеротического поражения, которое мало влияет на просвет сосуда, но может вызывать развитие острого коронарного синдрома [3]. Так в исследовании Jensen L.O. и соавт. (2004) показано, что в результате лечения симвастатином в дозе 40 мг пациентов с ИБС (40 мужчин) в течение 12 мес существенно снижался объем поражения (бляшка + медиа) без значительных изменений сосудов [27].

Существенный вопрос возникает относительно применяемых доз статинов. Этому было посвящено рандомизированное открытое исследование TARGET TANGIBLE, включавшее 2856 пациентов с верифицированной ИБС и ХС ЛПНП больше или равно 130 мг/дл [49]. Сравнивали в параллельных группах применение 10 мг/сут симвастатина или аторвастатина. Доза могла увеличиваться каждые 5 нед до 20 и 40 мг/сут, если ХС ЛПНП оставался менее 100 мг/дл, или понижаться, если ХС ЛПНП опускался ниже 50 мг/дл. Длительность наблюдения составила 14 нед.

Целевой ХС ЛПНП достигнут у 67% пациентов, принимавших аторвастатин, и у 53% больных, принимавших симвастатин (P < 0,001). Уровень ответа был примерно одинаков в группах аторвастатина 20 мг/сут и симвастатина 40 мг/сут. Побочные эффекты встречались у 36,3% в группе аторвастатина

и в 35,7% в группе симвастатина (P < 0,01). Менее 5% больных в каждой группе прекратили прием препарата из-за побочных эффектов.

Известно, что метаболический синдром (МС) увеличивает риск развития ИБС. В исследовании MERCURY I (The Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I) сравнивали эффекты статинов (розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина) на динамику показателей липидного профиля у пациентов с гиперхолестеринемией и МС.

В исследование включено 3140 пациентов с ИБС, другими атеросклеротическими заболеваниями или сахарным диабетом и имеющих натоцид уровни ХС ЛПНП ≥ 2,99 ммоль/л и триглицеридов < 4,52 ммоль/л. При этом критерии МС (АТР III) выявлены у 1342 (43%) пациентов. После рандомизации больным назначали статины: розувастатин 10 мг, аторвастатин 10 мг и 20 мг, симвастатин 20 мг или правастатин 40 мг в течение 8 нед.

Через 8 нед терапии частота достижения целевых уровней и снижения ХС ЛПНП, общего холестерина подобны у пациентов с и без МС при лечении статинами. При МС, как и ожидалось, выявлено большее снижение триглицеридов, и тенденция к большему увеличению ХС ЛПВП. При этом терапия розувастатином в дозе 10 мг была более эффективна у пациентов с и без МС в достижении европейских и американских целевых уровней ХС ЛПНП по сравнению с аторвастатином 10 мг, симвастатином 20 мг и правастатином 40 мг (P < 0,0001).

Исследование показало, что терапия статинами была эффективна в достижении целевых уровней ХС ЛПНП и улучшении профиля липидов у пациентов высокого риска с гиперхолестеринемией и МС [47].

Риск развития сердечно-сосудистых событий у больных с артериальной гипертензией и гиперхо-

лестеринемией проведен в поданализе крупномасштабного обсервационного когортного исследования J-LIT (The Japan Lipid Intervention Trial). 47 294 пациента с гиперхолестеринемией лечили симвастатином (5 — 10 мг/сут) в течение 6 лет. Частота развития коронарных событий у мужчин и женщин составила 8,9 и 2,3, а инсульта — 17,6 и 11,3 на 1000 пациентов. Частота случаев инсульта была выше, чем коронарных событий и у мужчин, и у женщин. Очевидное различие по полу наблюдалось в частоте коронарных событий. Риск коронарных событий, инсульта и общее количество сердечно-сосудистых событий было больше у пациентов с повышенным артериальным давлением, леченых по поводу гиперхолестеринемии. Риск общих сердечно-сосудистых событий в группах с нормальными значениями артериального давления, но недостаточным контролем липидов увеличивался по сравнению с лицами с хорошо контролируемыми показателями липидного обмена. Исследование показало, что при гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии артериальное давление и уровни общего холестерина сыворотки крови следует строго контролировать для предупреждения и коронарных событий, и инсульта [39].

Несмотря на большую доказательную базу исследований, подтвердивших эффекты статинов в первичной и вторичной профилактике ИБС, эту группу лекарственных средств недостаточно широко используют в клинической практике. Результаты исследования EUROASPIRE II (2001 г.), которое проводили в 15 странах Европы, свидетельствуют также как и в предыдущем исследовании EUROASPIRE I (1996 г.), что почти у 50% больных, которым была назначена гиполипидемическая терапия, не достигаются целевые уровни общего ХС, хотя отмечено увеличение частоты назначения статинов с 10,5 до 55,3% [22]. Среди возможных причин называют наличие в клинике нескольких статинов, обладающих различной эффективностью, а также назначение низких доз препаратов.

В нашей стране также статины внедряют в широкую клиническую практику очень медленно. Одна из причин — высокая стоимость оригинальных препаратов. Появление генериков значительно повышает их доступность для населения, но при этом создает проблему объективной клинической оценки с целью подтверждения эквивалентности оригинальным препаратам. В ряде исследований показано, что некоторые генерические формы статинов, снижая уровень общего холестерина, уступают оригинальному препарату по влиянию на уровень холестерина липопротеидов и индекс атерогенности.

Мы изучили антиишемические эффекты, гиполипидемическую активность симвастатина и его влияние на агрегацию тромбоцитов у пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией. Обследовано 25 больных (средний возраст $(55,3 \pm 3,5)$ года) со стабильной стенокардией напряжения II—III функциональных классов с постинфарктным кардиосклерозом и гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП выше 2,5 ммоль/л после 1-го месяца гиполипидемичес-

кой диеты), которым дополнительно к текущей сердечно-сосудистой терапии назначали симвастатин (препарат «Зоватин» фирмы «Eczacibasi») в начальной дозе 10 мг/сут в течение 4 нед. Следующие 4 нед при снижении ХС ЛПНП до 2,5 ммоль/л и ниже, доза препарата оставалась прежней, а при уровне ХС ЛПНП выше 2,5 ммоль/л ее увеличивали до 20 мг/сут. Далее при снижении ХС ЛПНП до 2,5 ммоль/л и ниже, доза препарата оставалась прежней, а при уровне ХС ЛПНП выше 2,5 ммоль/л ее удваивали до 40 мг/сут. Продолжительность лечения составила 12 нед. Проводилось суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия и изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Через 12 нед терапии симвастатином в рекомендуемых дозах (10—40 мг/сут) наблюдается достижение целевых значений липидного обмена у 92% пациентов со стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса и постинфарктным кардиосклерозом. Средний уровень липидов достоверно снижался: ОХС — на 26,2%, ХС ЛПНП — на 37,4%, ТГ — на 12,8%, при повышении уровня ХС ЛПВП на 9,3%. Одновременно с гиполипидемическим эффектом отмечено улучшение клинического течения заболевания, увеличение толерантности к физической нагрузке, а также уменьшение длительности эпизодов смещения сегмента ST ишемического характера. Выявлено снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата из-за побочных эффектов.

Полученные данные подтверждают, что лечение симвастатином («Зоватином») пациентов со стабильной стенокардией напряжения с постинфарктным кардиосклерозом и гиперхолестеринемией приводит к благоприятным изменениям липидного профиля и улучшению клинического течения ИБС. Этому соответствовал хороший профиль безопасности и переносимости. Снижение уровня холестерина в крови с помощью статинов, в частности симвастатина, способствует замедлению процесса развития атеросклероза и предупреждению развития его осложнений, что позволяет улучшить прогноз заболевания и снизить риск смерти.

Таким образом, симвастатин является препаратом, характеризующимся выраженным гиполипидемическим эффектом и безопасностью, что подтверждено клиническими исследованиями. Имеются доказательства, указывающие, что симвастатин может замедлять прогрессию атеросклероза и снижать частоту развития сердечно-сосудистых осложнений при различных клинических ситуациях.

Генериковым препаратом симвастатина на украинском фармацевтическом рынке является «Зоватин». В проведенном исследовании показано, что этот препарат эффективен для лечения гиперхолестеринемии у пациентов с высоким риском. Внедрение «Зоватина» в широкую клиническую практику будет способствовать повышению доступности эффективной гиполипидемической терапии в нашей стране.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агеев Ф.Т. Что ограничивает применение статинов в повседневной амбулаторной практике? // Сердце.— Т. 3.— С. 146—149.
2. Аронов Д.М. Симвастатин. Новые данные и перспективы.— М.: Триада-Х, 2002.— 80 с.
3. Арутюнов Г.П. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблемы // Сердце.— 2005.— № 1.— С. 4—10.
4. Затеицков Д.А. Симвастатин: достижения последних лет и текущие задачи // Фарматека.— 2005.— Т. 13.— С. 39—44.
5. Гилман А.Г. Клиническая фармакология.— М.: Практика, 2006.— 1648 с.
6. Грацианский Н.А. Аторвастатин: результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеидов низкой плотности // Consilium-medicum.— 2005.— № 11.— С. 903—912.
7. Доборджингизе Л.М., Грацианский Н.А. Статины: достижения и новые перспективы // РМЖ.— 2001.— Т. 9, № 18, <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t9/n18/758.htm>.
8. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.— СПб: Питер, 1999.— 304 с.
9. Сусеков А.В. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя // Consilium-medicum.— 2005.— № 11.— С. 896—903.
10. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.— М.: Реафарм, 2003.— 112 с.
11. Alegret M., Llaveries G., Silvestre J.S. Acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibitors as hypolipidemic and antiatherosclerotic drugs // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.— 2004.— Vol. 26.— P. 563—586.
12. Bestehorn H.P., Rensing U.F., Roskamm H. et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease, The Multicenter coronary Intervention Study (CIS) // Eur. Heart J.— 1997.— Vol. 18.— P. 226—34.
13. Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease // Am. J. Cardiol.— 2002.— Vol. 89.— P. 901—908.
14. Briel M., Schwartz G.G., Thompson P.L. et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA.— 2006.— Vol. 295.— P. 2046—2056.
15. Broncel M., Marczyk I., Chojnowska-Jezierska J. et al. The comparison of simvastatin and atorvastatin effects on hemostatic parameters in patients with hyperlipidemia type II // Pol.Merkuriusz Lek.— 2005.— Vol. 18.— P. 380—384.
16. Burton J.R., Teo K.K., Buller C.E. et al. Effects of long term cholesterol lowering on coronary atherosclerosis in patient risk factor subgroups: the Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT) // Can. J. Cardiol.— 2003.— Vol. 19.— P. 487—491.
17. Collins R., Armitage J., Parish S. et al. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // Lancet.— 2003.— Vol. 361.— P. 2005—2016.
18. de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. et al, for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial // JAMA.— 2004.— Vol. 292.— P. 1307—1316.
19. Eberlein M., Heusinger-Ribeiro J., Goppelt-Strube M. Rho-dependent inhibition of the induction of connective tissue growth factor (CTGF) by HMG CoA reductase inhibitors (statins) // Br. J. Pharmacol.— 2001.— Vol. 133.— P. 1172—1180.
20. Erikstrup C., Ullum H., Pedersen B.K. Short-term simvastatin treatment has no effect on plasma cytokine response in a human in vivo model of low-grade inflammation // Clin. Exp. Immunol.— 2006.— Vol. 144.— P. 94—100.
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA.— 2001.— Vol. 285.— P. 2486—2497.
22. EUROASPIRE I and II Group, Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries // Lancet.— 2001.— Vol. 357.— P. 995—1001.
23. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis: what the latest regression studies show // J. Interv. Cardiol.— 2006.— Vol. 19.— P. 3—9.
24. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Circulation.— 2004.— Vol. 110.— P. 227—239.
25. Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial) // Am. J. Cardiol.— 2005.— Vol. 95 (4).— P. 462—468.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of anti-oxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet.— 2002.— Vol. 360.— P. 23—33.
27. 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.— P. 152—160.
28. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia, hypertensive patients // Circulation.— 2004.— Vol. 110.— P. 3687—3692.
29. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Vascular and Metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes // Hypertension.— 2005.— Vol. 45.— P. 1088—1093.
30. Krysiak R., Okopie B., Herman Z. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes // Drugs.— 2003.— Vol. 63.— P. 1821—1854.
31. Kunieda Y., Nakagawa K., Nishimura H. et al. HMG CoA reductase inhibitor suppresses the expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 induced by angiotensin II in cultured rat aortic endothelial cells // Thromb. Res.— 2003.— Vol. 110.— P. 227—234.
32. Landray M., Baigent C., Leaper C. et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD // Am. J. Kidney Dis.— 2006.— Vol. 47 (3).— P. 385—395.
33. Mackenzie D. G., Forbes J., Wild S., Rutledge P. Preventing coronary heart disease: High baseline risk strategy and cost effectiveness of guidelines // B.M.J.— 2006.— Vol. 332.— P. 793 — 793.
34. Marcetou M.E., Zacharis E.A., Nokitovich D. et al. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects // Angiology.— 2006.— Vol. 57.— P. 211—218.
35. Mizuno K., Nakamura H., Ohashi Y. A randomized, open-label, comparative study of simvastatin plus diet versus diet alone on angiographic retardation of coronary atherosclerosis in adult Japanese patients: Japanese utilization of simvastatin therapy (JUST) study // Clin. Ther.— 2004.— Vol. 26.— P. 878—888.

36. Moon J.C., Bogle R.G. Switching statins // *B.M.J.*— 2006.— Vol. 332.— P. 1344—5.
37. Muller I., Besta F., Schulz C. et al. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel // *Circulation.*— 2003.— Vol. 108.— P. 2195—2197.
38. Multicentre Anti-Atheroma Study Group // *Cardio-vasc. Drugs Ther.*— 1997.— Vol. 11 (Suppl. 1).— P. 257—263.
39. Nakaya N., Kita T., Mabuchi H. et al. Large-scale cohort study on the relationship between serum lipid concentrations and risk of cerebrovascular disease under low-dose simvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: subanalysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) // *Circ. J.*— 2005.— Vol. 69.— P. 1016—1021.
40. Nomura S., Shouzu A., Omoto S. et al. Losartan and simvastatin inhibit platelet activation in hypertensive patients // *J. Thromb. Thrombolysis.*— 2004.— Vol. 18.— P. 177—185.
41. O'Driscoll G., Green D., Tylor R. Simvastatin an HMG-CoA reductase inhibitors, improves endothelial function within 1 month // *Circulation.*— 1997.— Vol. 95.— P. 1126—1131.
42. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial // *JAMA.*— 2005.— Vol. 294.— P. 2437—2445.
43. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other Societies of coronary prevention // *Eur. Heart J.*— 1998.— Vol. 19.— P. 11434.
44. Sardo M.A., Castaldo M., Cinquegrani M. et al. Effects of simvastatin treatment on sI-CAM-1 and sE-selectin levels in hypercholesterolemic subjects // *Atherosclerosis.*— 2001.— Vol. 155.— P. 143—147.
45. 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.— Vol. 344 (8934).— P. 1383—1389.
46. Simons L.A., Sullivan D., Simons J. et al. Effects of atorvastatin. Monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis.*— 1998.— Vol. 137.— P. 197—203.
47. Stender S., Schuster H., Barter P. et al. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial // *Diabetes Obes. Metab.*— 2005.— Vol. 7.— P. 430—438.
48. Takaj Y., Sasaki T., Matozaki T. Small GTP-binding proteins // *Physiol. Rev.*— Vol. 81.— P. 153—208.
49. TARGET TANGIBLE Group // *Am. J. Cardiol.*— 1999.— 84.— P. 7—13.
50. Wallace A., Chinn D., Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial // *B.M.J.*— 2003.— Vol. 327.— P. 788.

ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА СИМВАСТАТИН

І.І. Князькова, М.О. Бабак

Розглянуто роль статинів у зниженні рівня холестерину плазми. Узагальнено дані багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень щодо зниження рівня коронарних подій цими засобами, подано схеми застосування препаратів для різних категорій ризику.

Наведено власні результати вивчення антиішемічних ефектів, гіполіпідемічної активності симвастатину та його впливу на агрегацію тромбоцитів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та гіперхолестеринемією на прикладі препарату «Зоватин» («Eczacibasi»).

HYPOLIPIDEMIC THERAPY: THE MODERN VIEW ON SIMVASTATIN

I.I. Knyazkova, M.O. Babak

The role of simvastatin in the reduction of plasma cholesterol levels has been considered. The data has been summarized from the multicenter, placebo controlled trials of the decrease of coronary events with these medications, the schemes of the use of these drugs for various groups of risk have been presented.

The author presents own results of the study of anti-ischemic effects, hypolipidemic simvastatin activity and its influence on platelet aggregation in patients with ischemic heart disease and hypercholesterolemia, for example of Zovatin preparation (Eczacibasi).