

СТАТИНИ. ПЕРЕВАГА ТА НЕОБХІДНІСТЬ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Сьогодні набули актуальності проблеми фармакотерапії статинами коморбідних хворих у практиці лікарів різних спеціальностей, адже причини недотримання пацієнтами рекомендацій лікарів щодо їхнього прийому залишаються мало вивченими. Потребують подальшого опрацювання питання застосування статинів як складової комплексного лікування пацієнтів із захворюваннями атеросклеротичного генезу.

Мета роботи — розгляд проблеми належного та регулярно прийому статинів пацієнтами із захворюваннями атеросклеротичного генезу.

Матеріали та методи дослідження

У 1976 р. в Японії видатний мікробіолог Акіра Ендо виявив продукт гриба *Penicillium citrinum*, який мав здатність пригнічувати активність 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктаза). Ця перша молекула статину дістала назву компактин [1]. Згодом дослідники з лабораторії Merck виявили ще один інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, вилучений з *Aspergillus terreus*, який спочатку мав назву мевінолін, а пізніше став відомий як ловастатин. Ця молекула є першим в історії статином, який було схвалено FDA. З того часу синтез ліків з того ж сімейства на-

був неабияких оборотів, що привело до революції в лікуванні серцево-судинних захворювань [2].

Сучасний механізм дії статинів такий. Статини блокують активність ферменту ГМГ-КоА-редуктази, який перетворює ацетил коензим А в мевалонат, тобто переривають першу ланку ланцюжка синтезу холестерину: ацетил коензим А > мевалонат > 5 пірофосфомевалонат > ізопентилпірофосфат > 3,3 диметилпірофосфат > геранілпірофосфат > фарнезилпірофосфат > сквален > ланостерол > холестерин. Більше того, біосинтетичний шлях холестерину також бере участь у синтезі доліхолів, виробленні убіхінону (коензим Q10) та процесі пренілування, важливій посттранскрипційній модифікації білка. Слід зауважити, що доліхоли необхідні для синтезу глікопротеїну [3], а убіхінон відіграє важливу роль у виробленні енергії м'язовими клітинами [4]. Тим же часом як найочікуванішим терапевтичним ефектом статинів є зниження рівня холестерину та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зменшення продукції інших вищеперерахованих продуктів шляху мевалонату, що може пояснити виникнення інших ефектів від статинотерапії, як корисних, так і шкідливих. Саме ці явища перелічені в побічних ефектах різних груп статинів [5]. Навіщо ж приймати статини, адже при відміні

цих препаратів прояви атеросклерозу різних локалізацій одразу не викликають клінічних симптомів і не впливають на якість життя пацієнта? Якщо ж пацієнт прогає прийом антигіпертензивної таблетки, при гіпертонічній хворобі підвищується артеріальний тиск, виникає кілька симптомокомплексів, що стимулює пацієнта все ж таки не пропускати прийом препарату. Пропуск нітратів пролонгованої дії при ішемічній хворобі серця (ІХС) незабаром спричинить зниження толерантності до фізичних навантажень, посиляться або відновиться біль у ділянці серця. Тож регулярність прийому цього препарату очевидна для пацієнта.

Розглянемо питання, які потрібно роз'яснити пацієнту, аби довести йому важливість прийому таблетки статину.

1. Гіполіпідемічний ефект

На початку ХХ ст. в коронарних артеріях пацієнтів, які померли від стенокардії, були знайдені бляшки холестерину [6]. Тому в 1948 р. у Фрамінгемі було почато масштабне когортне дослідження, спрямоване на виявлення факторів ризику розвитку ІХС. Воно показало, що підвищення рівня ЛПНЩ є одним з найбільш значущих факторів ризику розвитку даної патології. До виникнення ери статинів проводилися клінічні випробування, які показують, що різні способи зниження рівня холестерину, такі як дієти або ліки, що змен-

шують вміст холестерину, можуть знизити частоту інфаркту міокарда і коронарної смерті. Більш того, величина цієї корекції була пропорційна ступеню зниження рівня холестерину. Статини були більш ефективними в зменшенні рівнів ЛПНЩ, ніж раніше доступні методи, і ці позитивні ефекти підтверджені в дослідженнях, які оцінюють первинну і вторинну профілактику серцево-судинних захворювань. За оцінками дослідників, кожний мілімоль на літр зниження ЛПНЩ зменшує за рік на 22 % частоту великих судинних подій, на 10 % смертність від усіх інших причин. Наприклад, 40 мг аторвастатину можуть знижувати рівні ЛПНЩ більш ніж на 50 % (наприклад, від > 4 до 2 ммоль/л). Таким чином, зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 2 ммоль/л протягом 5 років у 10 000 пацієнтів зменшить частоту основних судинних подій на 10 % при вторинній профілактиці (у пацієнтів з високим ризиком повторного інсульту або серцевого нападу) і на 5 % при первинній профілактиці (пацієнти з більш низьким ризиком). Статини забезпечують захист серцево-судинної системи не тільки за рахунок зниження рівня холестерину, а і через вплив на окиснення ЛПНЩ, сприяючи стабілізації атеромної бляшки, інгібуючи дисфункцію ендотелію та проліферацію гладких м'язів судин, зменшують активність тромбоцитів [7].

2. Плейотропні ефекти

Атеросклероз — це складний патогенетичний процес, у якому ендотеліальна дисфункція, запалення й утворення бляшок відіграють важливу роль. Як згадувалося раніше, на додаток до зниження рівня холестерину статини пригнічують

інші низхідні продукти шляху мевалонату, викликаючи так звані плейотропні ефекти. За допомогою цих плейотропних ефектів статини модулюють практично всі відомі механізми атеросклерозу і показують корисну дію за межами серцево-судинної системи.

Поліпшення ендотеліальної функції

Ендотеліальна дисфункція є одним з перших етапів патогенезу атеросклерозу і може бути викликана відомими факторами ризику серцево-судинних захворювань. Наприклад, артеріальна гіпертензія, куріння і високий рівень цукру в крові можуть порушувати нормальну вазодилатацію, яка опосередкована оксидом азоту (NO). Статини пригнічують пренілування білків, що, у свою чергу, призводить до підвищеної експресії синтетази оксиду азоту, яка отримується з ендотелію (eNOS). При зростанні експресії eNOS збільшується утворення оксиду азоту в ендотелії та стимулюється вазодилатація [8].

Протизапальна дія

Після ушкодження ендотелію в атеросклеротичну бляшку проникають запальні клітини. Статини можуть пригнічувати запалення завдяки їхній здатності знижувати продукцію маркерів запалення, таких як С-реактивний білок (СРБ) або сироватковий амілоїд А (SAA), інтерлейкіни і молекули адгезії, такі як молекула внутрішньоклітинної адгезії (ICAM-1); кожний з них був пов'язаний з розвитком і рецидивом серцево-судинних подій [9].

Імуномодулюючі ефекти

Статини можуть знижувати презентацію антигену й активацію Т-клітин, обмежуючи експресію основного комплексу гі-

стосумісності класу II (МНС-II), а також зменшувати експресію на клітинній поверхні інших імунорегуляторних молекул, включаючи CD3, CD4, CD8, CD28, CD40, CD80 і CD54. Дослідження *in vitro* і *in vivo* підтверджують, що статини можуть порушувати проліферацію і цитотоксичність Т-лімфоцитів і природних кілерів. Нарешті, статини знижують експресію молекул клітинної адгезії на лейкоцитах і ендотеліальних клітинах, що призводить до погіршення адгезії клітин і міграції в запаленій ділянці [10].

Антитромботичний ефект

Останньою ланкою в атеросклерозі є руйнування ендотелію й утворення згустка крові, який порушує кровообіг. Статини запобігають цьому етапу, зменшуючи експресію тканинного фактора й агрегацію тромбоцитів, знижують утворення тромбіну і експресію його рецептора на поверхні тромбоцитів. Крім того, рівні й активність прокоагулянтних факторів, включаючи фібриноген, і фактори V, VII і XIII також знижуються під час лікування статинами. На додаток до блокування утворення згустка статини сприяють його руйнуванню шляхом зниження рівнів інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1) і стимулювання фібринолітичного ферменту плазміногену. Антикоагулянтні властивості статинів були продемонстровані в дослідженні JUPITER, яке виявило зниження частоти тромбоемболії периферичних вен у пацієнтів, що приймали аторвастатин. Згодом метааналіз показав зниження венозної та легеневої тромбоемболії на 30–40 % у пацієнтів, які приймають статини [11].

Європейська асоціація кардіологів (ESC) та Європейська асоціація атеросклерозу (EAS) у нових клінічних рекомендаціях обрали більш агресивний підхід до лікування дисліпідемії [12]. Для більшості категорій ризику були знижені цільові рівні ЛПНЩ. Також було розглянуто питання високодозових призначень статинів спільно з езетимібом та інгібіторами PCSK9 для досягнення належного ефекту. Нові цільові значення холестерину ЛПНЩ за категоріями ризику такі:

1. Дуже високий ризик (10-річний ризик смерті більше 10 %): зниження холестерину ЛПНЩ не менше ніж на 50 % від висхідного рівня, цільове значення холестерину ЛПНЩ — менше 1,4 ммоль/л (менше 55 мг/дл).

2. Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями, які переживають другу судинну катастрофу протягом двох років (не обов'язково того ж типу, що і перша): прийом статинів у максимальній переносимій дозі, цільове значення холестерину ЛПНЩ — менше 1,0 ммоль/л (менше 40 мг/дл).

3. Високий ризик (10-річний ризик смерті від 5 до 10 %): зниження холестерину ЛПНЩ не менше ніж на 50 % від вихідного рівня, цільове значення холестерину ЛПНЩ — менше 1,8 ммоль/л (менше 70 мг/дл).

4. Помірний ризик (10-річний ризик смерті від 1 до 5 %): цільове значення холестерину ЛПНЩ — менше 2,6 ммоль/л (менше 100 мг/дл).

5. Низький ризик (10-річний ризик смерті менше 1 %): цільове значення холестерину ЛПНЩ — менше 3,0 ммоль/л (менше 116 мг/дл) [13].

Наступною причиною нерегулярного прийому даних препаратів вважається поліпрагмазія. Коли лікування поліморбід-

ного пацієнта потребує призначення статинів, хворий уже регулярно приймає приблизно 2–3 препарати кілька разів на день. Враховуючи еру інтернету та доступність інформації про користь і побічні дії препаратів, пацієнт на свій страх і ризик відміняє ті чи інші таблетки. Найчастіше це статини, адже побічні ефекти у вигляді міалгії та порушень функцій печінки дуже лякають пацієнтів, які приймають кілька препаратів, що теж виводяться печінкою.

Як розв'язати проблему належного дотримання статинотерапії у пацієнтів із захворюваннями атеросклеротичного генезу? По-перше, донести до пацієнта вищеперераховані ефекти від регулярного прийому статинів. Пояснити, що побічні ефекти дозозалежні, що раніше почати приймати препарат, то меншим буде його дозування, отже, ризик виникнення побічних реакцій мінімізується. По-друге, останніми роками вченими розглядається можливість прийому препаратів у таблетці поліпіл — фіксована комбінація кількох препаратів в одній таблетці. Для пацієнтів з серцево-судинною патологією запропоновано кілька комбінацій. Ось деякі з них:

1. Інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) + ацетилсаліцилова кислота (АСК) + статин.

2. ІАПФ + β -адреноблокатор + АСК + статин.

У першому випадку препарат представлений на фармацевтичному ринку України в таких дозуваннях: 100 мг АСК + 20 мг аторвастатину + 2,5 мг раміприлу; 100 мг АСК + 20 мг аторвастатину + 5 мг раміприлу; 100 мг АСК + 20 мг аторвастатину + 10 мг раміприлу. Таким чином, фіксовані дози АСК й аторвастатину разом з кори-

гувальною дозою раміприлу для однократного прийому на день можуть розглядатись як «золота таблетка» при багатьох серцево-судинних захворюваннях, які супроводжуються гіперхолестеринемією та атеросклерозом.

Висновок

Важливість лікування захворювань атеросклеротичного генезу з року в рік є одним з ключових питань на конференціях, конгресах та з'їздах лікарів різних спеціалізацій. Завдяки своєчасній діагностиці й адекватному початку лікування цих станів, можна уникнути багатьох ускладнень і знизити смертність від атеросклерозу у популяції.

Отже, дуже важливо зробити акцент на важливості регулярного прийому статинів на етапі як первинної, так і вторинної профілактики атеросклеротичних захворювань.

Ключові слова: статини, захворювання атеросклеротичного генезу, механізм дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010. Vol. 86. P. 484–493.
2. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent / A. W. Alberts, J. Chen, G. Kuron et al. *Proc Natl Acad Sci U S A I.* 1980. Vol. 77. P. 3957–3961.
3. Lennarz W. J. Lipid linked sugars in glycoprotein synthesis. *Science.* 1975. Vol. 188. P. 986–991.
4. Marcoff L., Thompson P. D. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2007. Vol. 49. P. 2231–2237.
5. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P. M. Kearney et al. *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1267–1278.
6. Herrick J. B. Landmark article (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. By James B. Herrick. *JAMA.* 1983. Vol. 250. P. 1757–1765.

7. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, C. Baigent, L. Blackwell et al. *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 1670–1681.

8. Induction of endothelial nitric oxide synthase SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway / H. Ota, M. Eto, M. R. Kano et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010. Vol. 30. P. 2205–2211.

9. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cho-

lesterol levels / P. M. Ridker, N. Rifai, M. A. Pfeffer et al. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 839–844.

10. Jain M. K., Ridker P. M. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov*. 2005. Vol. 4. P. 977–987.

11. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis / V. Agarwal, O. J. Phung, V. Tongbram et al. *Int J Clin Pract*. 2010. Vol. 64. P. 1375–1383.

12. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach

to statin therapy in MESA / M. B. Mortensen, E. Falk, D. Li et al. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. Vol. 11. P. 221–230.

13. ESC/EAS 2019 Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).

Надійшла до редакції 24.12.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. Б. Волошина,
дата рецензії 26.12.2019

УДК 615.272.4:616-06]-048.58

В. А. Штанько, В. А. Андрух

СТАТИНИ. ПЕРЕВАГА ТА НЕОБХІДНІСТЬ

Розглядаються актуальні проблеми фармакотерапії статинами коморбідних хворих у практиці лікарів різних спеціальностей, а точніше, йдеться про причини недотримання пацієнтами рекомендацій лікарів щодо їхнього прийому. Розглянута історія виникнення статинів. Описаний їхній механізм дії, плейотропні ефекти, а також шляхи розв'язання проблеми дотримання пацієнтами статинотерапії при атеросклерозі та дисліпідемії.

Ключові слова: статини, захворювання атеросклеротичного генезу, механізм дії.

UDC 615.272.4:616-06]-048.58

V. A. Shtanko, V. A. Andruk

STATINS. ADVANTAGE AND NEED

The article deals with topical problems of pharmacotherapy with statins for patients with comorbid pathology, in the practice of doctors of different specialties, and more specifically on the reasons for non-compliance by patients with the recommendations of doctors regarding their admission. The history of statins is considered. Their mechanism of action and pleiotropic effects is described, as well as ways of solving the problem of patients' compliance with statin therapy in atherosclerosis and dyslipidemia.

Key words: statins, diseases of atherosclerotic genesis, mechanism of action.

УДК 616.12-008.331.1-06:616-056.257:616.153.915]-056.7

В. М. Бондар¹, канд. мед. наук,

К. С. Чернишова¹,

Г. О. Чернишова²,

К. В. Бондар¹

ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ДИСЛІПІДЕМІЧНІ ПАТЕРНИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І СУПРОВІДНИМ ОЖИРІННЯМ

¹ Одеський національний медичний університет,

² КУ «Центр первинно-медико-санітарної допомоги № 12», Одеса

Вступ

Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і супровідним ожирінням багато в чому визначається вираженістю й особливостями дисліпідемії, яка асоційо-

вана з ендотеліальною дисфункцією (ЕД). Вторинність дисліпідемії та атеросклеротичного процесу по відношенню до ЕД постійно обговорюється останнім часом. Формується обґрунтоване припущення, що ендотеліальна дисфункція формує

внутрішню потребу в зміні структури ліпідного спектра крові, що необхідно для подальших пластичних змін у судинній стінці, спрямованих на нівелювання ініціюючого фактора [1–3].

Ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) є тим універсальним ліпідно-білковим комплексом, який виконує функції

© В. М. Бондар, К. С. Чернишова, Г. О. Чернишова, К. В. Бондар, 2019