

СТАТИНЫ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Н.В. Семернина, Ю.И. Афанасьев

Кафедра внутренних болезней № 1 медицинского факультета БелГУ

О лекарствах, открывающих отверстия сосудов.

На всех лекарствах, должных расширять
Сосуды, есть особая печать,
И действуют они, как нож хирурга,
В сосудах пробки растворяя бурно;
В лекарствах тех в избытке теплота:
Средь них чеснок, лук, желчи кислота.

В качестве эпиграфа приведен отрывок из поэмы о здоровье «Урджуза», написанной более 1000 лет назад знаменитым ученым – медиком Средней Азии Авиценной. Но и сегодня это произведение представляет большой интерес и свидетельствует о глубине и точности наблюдений автора.

За последние 25 лет в области фундаментальных исследований липидов были достигнуты значительные успехи. Мишель Браун и Джозеф Гольдштейн открыли механизм генетических нарушений при наследственной гиперхолестеринемии, за что получили Нобелевскую премию в 1985 году. Суть этого открытия заключается в том, что атерогенные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) имеют специфические рецепторы для своего катаболизма. Дисфункция или недостаток этих рецепторов приводят к развитию наследственных гиперлипидемий [26].

К настоящему времени окончательно определена роль липопротеида (а) в развитии атеросклероза, концентрация которого в крови человека напрямую зависит от тяжести атеросклеротических поражений коронарных, каротидных и периферических артерий [26,31]. В настоящее время липопротеид (а) рассматривается как независимый биохимический маркер атеросклероза.

Одним из самых интересных достижений в области липидологии последних лет стало открытие пероксисомальных пролифератор-активируемых нуклеарных рецепторов альфа, бета и гамма (PPARS), которые играют важную роль в обмене жирных кислот, эфиров холестерина, в регуляции факторов воспаления, стимуляции липопротеиновой липазы и многих других важных метаболических процессах [26].

Заслуживают внимания экспериментальные работы по изучению рецепторов к ЛПВП (скэвенджер рецепторы) и создание новых классов гиполипидемических препаратов.

Первые попытки медикаментозного снижения холестерина были предприняты много лет назад, в 50-60-х годах прошлого столетия, с помощью никотиновой кислоты, клофибрата, растительных стеролов [26]. В 1971 году японские ученые Акиро Эндо и Масао Курода начали интенсивный поиск микробных агентов, способных блокировать биосинтез холестерина. В течении 2 лет было протестировано более 6000 образцов и, наконец, из мха *Pythium ultimum* был получен антибиотик цитрин, способный снижать уровень холестерина *in vitro*. Первый ингибитор ГМК-Ко-А редуктазы был получен из пенициллинового грибка *Penicillium citrinum*. Из этого вещества был получен первый статин-мевастатин, который в 1976 году был использован для лечения первых больных с наследственной гиперхолестеринемией [26]. Первыми ингибиторами ГМК-Ко-А редуктазы были производные грибов («естественные» статины)–ловастатин, симвастатин и правастатин [1,3]. Чуть позднее появились первые сообщения о синтетических статинах (флувастатин, церивастатин и аторвастатин). С конца 80-х годов эти препара-

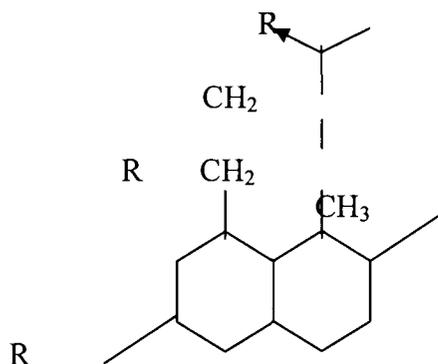
ты интенсивно испытывались в контролируемых клинических исследованиях (4S, CARE, HPS, LIPID, WOSCOP и др.) [10].

Статины – ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы.

Статины – группа гиполипидемических средств, которые являются ингибиторами одного из ключевых ферментов синтеза холестерина – ГМК-КоА-редуктазы.

К препаратам природного происхождения относятся: ловастатин, симвастатин, правастатин, полученные в результате ферментации грибов (рифомицетов). Флювастатин, церивастатин, аторвастатин и розувастатин – близкие по структуре и действию синтетические соединения [1,3].

Все статины имеют общую химическую основу (структуру), отличаясь заместителями в разных частях молекулы [3].



Механизм действия и фармакодинамические эффекты статинов.

Статины обратимо ингибируют активность 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – фермента, участвующего в биотрансформации ГМГ-КоА в L-мевалоновую кислоту. Это приводит к нарушению синтеза холестерина в печени. Подавление синтеза холестерина в печени ведет к увеличению «плотности» рецепторов к ЛПНП, что в свою очередь приводит к удалению частиц ЛПНП из плазмы. Кроме того, может происходить захват ЛППП и ЛПОНП, которые являются предшественниками ЛПНП в процессе синтеза. Статины снижают уровень ХС ЛПНП и ЛПОНП, а также (в меньшей степени) ТГ в плазме крови, слегка повышая концентрацию антиатерогенных ЛПВП [1,2,3,4,8].

Конверсия ГМК-КоА в мевалоновую кислоту представляет собой ранний этап биосинтеза холестерина, поэтому под влиянием статинов не происходит накопления в организме токсичных стеролов (изопентинила, сквалена). ГМК-КоА после ингибирования статином ГМК-КоА-редуктазы, легко метаболизируется обратно до ацетил-КоА, который участвует во многих биохимических реакциях, протекающих в организме [4].

Кроме того, статины предотвращают образование промежуточных продуктов биосинтеза холестерина. Эти продукты участвуют в модификации ряда белков, которые являются регуляторами пролиферации, дифференцировки, митогенеза, апоптоза различных клеток. Именно этими механизмами склонны объяснять многочисленные «холестерин-независимые» эффекты статинов [5].

Фармакокинетика.

Статины назначают внутрь (до или после еды) вечером, так как максимальный синтез холестерина в печени происходит ночью. Все препараты хорошо всасываются и активно (70%) захватываются печенью при первом прохождении. Это важно, так как статины (кроме флювастатина) неактивны, они являются пролекарствами, которые в печени превращаются в активные вещества (1-гидроксикислотные производные). Только 5% от введенной дозы препаратов достигает кровотока в виде активной формы, боль-

шая часть – остается в печени [1]. Попавший в системный кровоток активный препарат на 95% связан с белками плазмы крови. В значительно меньшей концентрации, чем в печень, они попадают в почки, легкие, мышцы, сердце, головной мозг и другие органы. Максимальная концентрация препаратов в крови возникает примерно через 1,5 ч. Гипохолестеринемический эффект развивается через 3 дня – 2 нед после начала лечения. Максимальный эффект возникает в среднем через 4 нед. Элиминация осуществляется главным образом печенью. У больных с умеренно выраженными нарушениями функции почек коррекция режима дозирования не требуется [1,4].

Режим дозирования.

Как правило, статины назначают однократно, в вечернее время. Лечение начинают с небольшой дозы препарата (5-10 мг), постепенно повышая ее до той, при которой удастся достичь целевого уровня ХС ЛПНП (у больных ИБС и при ее эквивалентах <2,6 ммоль/л). Средняя терапевтическая доза для большинства статинов составляет 20-40 мг в сутки. К назначению максимальной суточной дозы прибегают в случаях высоких значений ХС, главным образом, у больных с семейной ГХС [3,31].

Побочные эффекты.

Статины хорошо переносятся, однако их прием может сопровождаться побочными реакциями:

1. Гепатотоксичность. В процессе лечения у пациентов необходимо контролировать уровень трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы в крови до и затем каждые 4-6 нед в течение 12 мес. Если уровень хотя бы одного из перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние пределы нормальных значений, прием статина следует прекратить. В случаях более умеренного повышения ферментов достаточно ограничиться снижением дозы препарата. Обычно в течение короткого времени показатели ферментов возвращаются к норме, и лечение можно возобновить либо тем же препаратом в меньшей дозе, либо другим статином [1,4,10].

2. Редко (0,1-0,5%) при приеме статинов наблюдаются миопатия и миалгия, которые проявляются болью и слабостью в мышцах, сопровождаются повышением уровня КФК более чем в 5 раз и требуют отмены препарата. Наиболее опасное осложнение терапии статинами – рабдомиолиз или распад мышечной ткани с возможным повреждением почечных канальцев. Осложнение сопровождается повышением уровня КФК более чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При развитии рабдомиолиза прием статинов необходимо немедленно прекратить [4].

3. Диспепсические расстройства (боли в животе, запоры, метеоризм, диарея) как правило, не требуют прекращения терапии.

4. Тромбоцитопения, анемия.

5. Кожная сыпь, фотосенсибилизация [1,4,31].

Лекарственное взаимодействие.

При тяжелых формах гиперхолестеринемий статины целесообразно сочетать с другими гиполипидемическими средствами.

При одновременном назначении статинов с фибратами, цитостатиками, макролидами, никотиновой кислотой увеличивается риск поражения мышц – рабдомиолиз [10].

Комбинирование статинов с производными кумарина (дикумарином, неодикумарином и др.) потенцирует действие последних. У таких больных до начала лечения и во время терапии необходимо определять протромбиновое время [4,10].

Одновременное назначение статинов с дигитоксином или дигоксином приводит к повышению уровня сердечных гликозидов в крови [4].

Плейотропные эффекты статинов.

Помимо воздействия на уровень ХС и его значительного снижения, статины обладают так называемыми дополнительными или плейотропными (от греческого pleion – большой, tropos – направление) свойствами.

➤ Влияние статинов на барьерную функцию эндотелия.

В литературе приводятся данные, свидетельствующие о наличии у статинов достаточно выраженного влияния на барьерную функцию эндотелия, препятствующую проникновению через монослой эндотелия ЛПНП.

➤ Влияние статинов на эндотелиальную дисфункцию.

Наиболее важным является способность статинов влиять на нарушенную функцию артериального эндотелия. Эндотелиальную дисфункцию статины корректируют двояко:

- опосредованно через нормализацию липидного спектра крови;
- с помощью прямого воздействия на эндотелий.

Ингибирование ГМГ-КоА редуктазы статинами усиливает экспрессию эндотелиальной NO-синтетазы вне зависимости от гиполипидемической активности препарата [5].

Выявленный феномен может явиться одним из главных объяснений механизма антиишемического действия липидкорректирующей терапии.

Таким образом, статины обладают способностью восстанавливать функцию эндотелия и тем самым способствовать нормальному вазомоторному ответу венечных и периферических артерий. Это свойство статинов проявляется даже при малых дозах и для этого не требуется продолжительных сроков лечения [5,12,14].

➤ Сосудорасширяющее и антиишемическое действие статинов.

Статины обладают явным антиишемическим влиянием на миокард. Этот эффект напрямую связан с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий. Выражается он в уменьшении приступов стенокардии и признаков ишемии миокарда при физической нагрузке. Антиишемическое действие установлено практически у всех статинов. При этом у больных, принимавших статины, значительно снижается величина депрессии сегмента S-T на ЭКГ, увеличивается время до наступления ишемии при нагрузочной пробе, выявляется значительное снижение периферического сопротивления в периферических артериях [12,14].

Улучшение перфузии миокарда наблюдаемое при лечении статинами, не сопровождается качественными изменениями венечных артерий. Это связано с тем, что в данном случае большее значение имеет функциональный, нежели морфологический компонент состояния венечного кровообращения [5].

➤ Влияние статинов на пролиферацию гладкомышечных клеток.

Гиперхолестеринемия усиливает деление и рост гладкомышечных клеток. Способность статинов подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток, а также миоцитов имеет прямое отношение к подавлению склонности стенки артерии к атеросклерозу, поскольку именно пролиферация клеток стенки артерий является начальным этапом заболевания [5].

➤ Противовоспалительные свойства статинов.

В последнее время все больше подтверждений получает гипотеза о важной роли воспаления и иммунных реакций организма в генезе атеросклероза и, особенно, его осложнений и обострений. С учетом этого особую ценность представляют исследования, посвященные влиянию статинов на воспаление [5].

Установлено, что статины обладают противовоспалительным действием как при асептическом, так и при инфекционном характере воспаления. Так, чем выше уровень С-реактивного белка (наиболее важного маркера воспаления) в крови больного, тем выше частота осложнений атеросклероза и смертность от них. Статины, успешно подавляя воспалительный процесс в сосудах (о чем можно судить по нормализации уровня СРБ), значительно и быстро улучшает течение атеросклеротической болезни сердца, головного мозга, периферических артерий. Это особенно ярко видно на примере лечения больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда статинами. В рандомизированных исследованиях больные с указанными заболеваниями, получавшие статины, погибали реже, чем больные, не получавшие их [5,12,14].

зации по поводу обострения заболевания значительно повышает «приверженность» к нему больного.

Статины у больных нестабильной стенокардией.

Благоприятное влияние статинов на течение сердечно-сосудистых заболеваний связано не только с нормализацией уровня липидов крови, но и рядом других более ранних сосудистых эффектов, которые включают в себя улучшение состояния эндотелия и вазомоторной функции, противовоспалительные свойства, подавление пролиферации ГМК и стабилизацию атеросклеротической бляшки [12]. Эти эффекты особенно благоприятны при нестабильной стенокардии.

Снижение уровня ХС ЛПНП при использовании статинов уменьшает дисфункцию эндотелия и улучшает эндотелийзависимую дилатацию коронарных артерий. Механизм этого эффекта связан с увеличением содержания оксида азота в результате повышения активности эндотелиальной NO-синтетазы [5,12,14].

Другим ключевым механизмом действия статинов является ингибирование процессов воспаления, в частности, взаимодействия лейкоцитов с эндотелием [12]. Трансэндотелиальную миграцию циркулирующих лейкоцитов и накопление воспалительных клеток в интиме вызывают клеточные молекулы адгезии (межклеточная молекула адгезии-1 и сосудистая молекула адгезии-1). Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы уменьшают экспрессию этих молекул на поверхности эндотелия и их контрлигандов на мембране лейкоцитов, в результате чего блокируется адгезия моноцитов к эндотелию и их миграция в ткани [12,14]. Кроме того, статины уменьшают количество макрофагов и пенистых клеток в сосудистой стенке [14]. Именно противовоспалительными свойствами статинов объясняют их стабилизирующее влияние на атеросклеротические бляшки.

Таким образом, назначение статинов больным с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q, даже при умеренном повышении уровня ХС ЛПНП и небольшой продолжительности терапии (4мес), позволяет существенно снизить риск повторной острой ишемии миокарда и ряда других сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальный и нефатальный инсульт [12].

Наследственные нарушения липидного обмена.

Семейная гиперхолестеринемия.

Многие формы нарушений липидного обмена носят наследственный характер. Наиболее хорошо изучена семейная ГХС. Это моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, оно не связано с полом и проявляется в любом случае при получении дефектного гена. В основе заболевания лежит мутация гена, кодирующего синтез рецепторов к ЛПНП. Выделяют гомозиготную и гетерозиготную формы заболевания. При первой рецепторы практически полностью не функционируют, и уровень ХС в 4-5 раз превышает норму; при гетерозиготной форме функционирует примерно половина рецепторов, соответственно, концентрация ХС превышает норму в 2 раза. У гомозиготных больных уже в раннем возрасте появляются клинические признаки атеросклероза и ИБС. Многие из них умирают не достигнув 20-30 летнего возраста, если не получают адекватной терапии. У больных с гетерозиготной формой ГХС ИБС развивается в 4-5 декаде жизни [24,31]. Диагноз семейной ГХС выставляют после генетического анализа. Терапия включает в себя назначение статинов, плазмаферез или иммуносорбцию ЛПНП. Прогноз при своевременно начатой и регулярно проводимой терапии в большинстве случаев благоприятный, а развитие атеросклероза существенно задерживается.

Вариантом семейной ГХС считается дефект гена, кодирующего белок апоВ-100. Поскольку белок апоВ-100 становится «неполноценным», частицы ЛПНП плохо связываются соответствующими рецепторами печеночной клетки и накапливаются в крови. В отличие от классической ГХС прогноз при наследственном дефекте апоВ-100 более благоприятный, и заболевание легче поддается терапии статинами [31].

Полигенная гиперхолестеринемия.

Способ наследования и характер мутации генов при данном заболевании не установлены. Этот вид дислипидемии довольно распространен, и, в отличие от семейной ГХС, характеризуется умеренным повышением концентрации ХС. Терапия заключается в назначении диеты и одного из статинов [31].

В 2000 году завершилось многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование, в котором изучалось влияние симвастатина и аторвастатина в возрастающих дозах на уровни ХС ЛПВП у больных наследственной ГХС. Всего в него было включено 826 пациентов (47% женщин). Терапия обоими препаратами привела к значительному снижению уровня ХС ЛПВП (на 43-49% в группе симвастатина и 46-52% в группе аторвастатина). Кроме того, в обеих группах отмечено достоверное снижение уровней ТГ (на 22-26% и 24-32% соответственно). Уровень ХС ЛПВП с 6-й по 12-ю неделю исследования повысился на 9% в группе симвастатина и 7% в группе аторвастатина. Переносимость препаратов в целом была хорошей [24].

Высокая гиполипидемическая эффективность и хорошая переносимость открывают новые перспективы применения статинов для лечения больных с наследственными нарушениями липидного обмена.

Применение статинов в неврологии.

В России ежегодно регистрируют 3-5 случаев цереброваскулярной патологии на 100000 населения (около 300-400 тыс. больных). Более чем у половины пациентов развивается инсульт, в основном ишемический. Одной из основных причин инсульта является артериальная гипертензия, которую диагностируют у 80% больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Адекватная антигипертензивная терапия позволяет снизить риск развития инсульта на 20-50% и, соответственно, является главным методом его профилактики [27]. Однако на сегодняшний день для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний необходимо одновременно воздействовать на различные факторы риска, поэтому перспективным подходом к профилактике инсульта считают гиполипидемическую терапию.

Основанием для назначения статинов могут служить по крайней мере два обстоятельства. Во-первых, цереброваскулярные расстройства обычно свидетельствуют о наличии атеросклероза сосудов головного мозга и ассоциируются с повышенным риском развития других его проявлений, в частности инфаркта миокарда. В связи с этим такие больные нуждаются во вторичной профилактике статинами. Во-вторых, имеются данные о том, что статины снижают риск развития не только коронарных осложнений, но и инсульта [27,34,35].

В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в котором была доказана эффективность статинов, под их влиянием отмечалось и достоверное снижение суммарной частоты фатальных и нефатальных инсультов [35]. При этом в группе больных, получавших симвастатин, произошло 70 инсультов, а в группе плацебо – 98. Частота неэмболических ишемических инсультов и транзиторных нарушений мозгового кровообращения снижалась на 51 и 35% соответственно [34]. Главным результатом исследования стало высокодостоверное снижение общей (на 30%) и сердечно-сосудистой (на 42%) смертности [34,35].

Эффективность статинов доказана и в исследовании CARE (Cholesterol and Recurrent Events), в котором больных рандомизировали в группы правастатина и плацебо. Под влиянием правастатина было отмечено снижение коронарной смертности и частоты нефатального инфаркта миокарда на 24%. Риск развития инсульта снизился на 31% [34].

Важным шагом на пути изучения роли статинов в профилактике цереброваскулярных эпизодов стало исследование HPS (Health Protection Study). Целью данного исследования было изучение вопросов длительного применения симвастатина в отношении

сердечно-сосудистой и некардиологической смертности больных. В исследование включали пациентов, имеющих высокий риск смерти от ИБС [34,35]. Длительное применение симвастатина в дозе 40 мг/сут привело к снижению риска ишемического инсульта на 28% по сравнению с плацебо, причем этот эффект не зависел от возраста и пола больных, исходных АД и уровня холестерина ЛПНП и проявляется уже на втором году после начала лечения[27]. В целом в группе плацебо за период наблюдения инсульты были отмечены у 8,2% больных, тогда как в группе симвастатина у 5,8%. Отсутствие повышения риска геморрагического инсульта при лечении симвастатином подтверждало безопасность терапии [34].

Таким образом, наличие признаков церебрального атеросклероза служит показанием к назначению одного из статинов.

Применение статинов в ревматологии.

Сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда и инсульт) относятся к числу частых причин преждевременной смерти больных системной красной волчанкой (СКВ) и развиваются по данным разных авторов у 4-76% пациентов[19]. Причины и механизмы сосудистых осложнений при СКВ многообразны, но наиболее часто обусловлены атеросклеротическим поражением сосудов и тромботическими осложнениями. По данным проспективных исследований, примерно у 10% больных с СКВ наблюдаются клинические проявления атеросклероза, стенокардия, инфаркт миокарда, поражение мозговых или периферических артерий, а при аутопсии атеросклероз выявляют более чем у половины пациентов [18,19].

По данным Е.Л. Насонова, при ревматоидном артрите (РА) отмечено 2-х кратное увеличение смертности от ИМ и инсульта. Тенденция к увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф прослеживается уже в дебюте РА. Предполагается, что ускоренное развитие атеросклероза фактически является своеобразным внесуставным проявлением РА.

Причины ускоренного развития атеросклероза при РА и СКВ нашли определенные патогенетические обоснования. Например, при РА и атеросклерозе наблюдается определенное сходство иммунорегуляторных нарушений. При СКВ увеличение риска атеротромбоза обусловлено синтезом антифосфолипидных антител [19].

Хотя у пациентов с СКВ и РА нередко выявляются классические факторы риска атеросклероза, его развитие определяется в первую очередь патогенетическими механизмами этих заболеваний. Эти данные свидетельствуют о том, что профилактика и лечение кардиоваскулярных осложнений при ревматических заболеваниях является не менее важной проблемой современной ревматологии, чем разработка специфических методов терапии самих болезней.

Применение статинов при РА обусловлено их способностью ингибировать экспрессию антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) на макрофагах, эндотелиальных клетках и ГМК сосудистой стенки, стимулированных интерфероном. Кроме того, статины подавляют синтез важных провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8[18]. Так, применение симвастатина (10мг/день в течение 12 недель) при РА сопровождалось уменьшением числа болезненных суставов, улучшением общего состояния, снижением концентрации С-реактивного белка, СОЭ и титров ревматоидного фактора [18].

Одним из клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (АФС) является развитие венозных и артериальных тромбозов. Это связано с гиперпродукцией антифосфолипидных антител (аФЛ). аФЛ перекрестно реагируют с эндотелиальными клетками, нарушая синтез эйкозаноидов и ряда медиаторов, принимающих участие в регуляции сосудистого тонуса. В целом по характеру действия на сосудистый эндотелий аФЛ как бы имитируют активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,ФНО), обладающих выраженной прокоагулянтной активностью. Один из механизмов тромбоза при АФС связан с тканевым фактором (ТФ), выполняющим роль рецептора и активатора

факторов свертывания на мембране клеток. аФЛ индуцируют экспрессию ТФ в культуре эндотелиальных клеток, а также усиливают синтез его лейкоцитами [19].

Исходя из этого, назначение статинов при АФС является патогенетически обоснованным и обусловлено их холестериннезависимыми (плейотропными) эффектами, рассмотренными ранее.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что статины могут быть весьма эффективными лекарственными средствами не только при атеросклерозе, но и при АФС, РА и СКВ. Это диктует необходимость проведения исследований их клинической эффективности в ревматологии.

Применение статинов у больных сахарным диабетом 2 типа.

Сердечно-сосудистая патология, особенно ИБС, является основной причиной заболеваемости и смертности больных СД 2 типа.

Для СД 2 типа характерны гипертриглицеридемия, уменьшение уровня ХС ЛПВП и гиперпродукция малых плотных ЛПНП, что наблюдается уже при нарушенной толерантности к углеводам или впервые выявленном СД 2 типа [13].

Основной задачей в лечении дислипидемий у больных СД 2 типа, является уменьшение уровня ХС ЛПНП. У больных СД 2 типа в связи с высоким риском возникновения ИБС требуется столь же агрессивное снижение содержания ХС ЛПНП, как у пациентов с ИБС. Подобный подход оправдан как у мужчин, так и у женщин, в связи с отсутствием «защищенности» последних от возникновения ИБС при СД 2 типа. Основной целью лечения является достижение уровня ХС ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л. При повышенном уровне ХС ЛПНП показана лечебная диета. Назначение гиполипидемической медикаментозной терапии целесообразно, если, несмотря на соблюдение диеты, уровень ХС ЛПНП у больных СД 2 типа и атеросклеротическим поражением периферических или коронарных артерий превышает $2,6$ ммоль/л, а у больных СД 2 типа без проявлений сердечно-сосудистой патологии составляет $3,4$ ммоль/л или более [13,31].

Не менее важна коррекция уровня ХС ЛПВП и ТГ. Оптимальным является достижение уровня ХС ЛПВП $> 1,15$ ммоль/л, ТГ $< 2,3$ ммоль/л. Снижение массы тела, прекращение курения и повышение физической активности способствуют росту содержания ХС ЛПВП [13].

Статины существенно снижают риск смерти и инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом. Этот факт обнаружен при анализе данных исследований 4S, HPS [13]. Статины существенно повышают чувствительность тканей к инсулину, нарушение которой лежит в основе развития диабета 2 типа. Ингибируя синтез белков семейства Rho, статины угнетают и Rho-киназу, которая участвует в инактивации рецепторов к инсулину. Снижая уровень цитокинов, статины подобно инсулину, активируют перемещение глюкозы через мембрану [35].

Таким образом, для коррекции диабетической дислипидемии в качестве препаратов первого выбора необходимо использовать статины.

Использование статинов при лечении больных с посттрансплантационной гиперлипидемией.

Развитие и прогрессирование атеросклероза остается одной из главных причин инвалидизации и смертности больных, перенесших трансплантацию почек. Несмотря на достижения последних лет в области трансплантологии, 10-летняя выживаемость пациентов с пересаженной почкой составляет не более 60%. Смертность от атеросклероза у этих больных выше смертности от терминальной почечной недостаточности [22].

Главной причиной развития атеросклероза является посттрансплантационная гиперлипидемия. Патогенез ее довольно сложен и связан как с протеинурией и компенсаторным синтезом апобелка В 100, так и гиперлипидемическим действием цитостатиков [22]. Препаратом выбора у пациентов этой группы является флувастатин. Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость этого препарата. Уровень общего холестерина у боль-

ных, получавших флювастатин в дозе 20-80 мг/сут в течении 1-3 мес, снижался на 27%, триглицеридов- на 31% и ХС ЛПНП – на 38%. В качестве базовой терапии эти больные принимали циклоспоринА или комбинацию циклоспорина А с преднизолоном и азатиоприном [22,25].

Флювастатин отличают хорошая переносимость и безопасность, высокая гиполипидемическая эффективность, многочисленные благоприятные плейотропные эффекты в сочетании с возможностью безопасного применения у больных с пересаженными органами.

Заключение

В последние годы в лечении гиперлипидемий достигнут большой прогресс. Совершен ряд фундаментальных открытий, позволивших разработать принципиально новые фармакологические подходы в лечении гиперлипидемий и атеросклероза. Завершенные контролируемые исследования с использованием статинов впервые показали возможность снижения не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности [26]. Появились новые перспективные препараты принципиально нового поколения – замедленного высвобождения (Лескол ЭЛ) и новые классы препаратов, влияющих на разные звенья липидного обмена (ингибиторы абсорбции холестерина, микросомального переносящего белка и ингибиторы белка, переносящего эфиры холестерина) [22,25,26].

К сожалению, в России в настоящее время ситуация складывается не лучшим образом: в некоторых клиниках липидный профиль не определяется, а там где это делается, врачи нередко не назначают адекватную терапию [31]. Одной из главных причин сложившейся ситуации является очень высокая стоимость оригинальных статинов, что заставляет пациентов отказываться от приема этих препаратов даже при наличии показаний. Так, например, больным, перенесшим ОКС, рекомендуется принимать аторвастатин в суточной дозе 80 мг (агрессивное снижение ЛПНП). При этом лечение становится настолько дорогим, что даже в развитых странах такой подход не используется повсеместно. Месячное лечение аторвастатином (самый популярный в США статин) в дозе 80 мг обойдется почти в 400 долл. США. В нашей стране лечение аторвастатином обойдется больному в 400-500 долл. ежемесячно [32]. Поэтому в реальной клинической практике такие дозы аторвастатина практически не используются [32,36].

Решение проблемы может быть найдено в использовании генерических препаратов. Создание оригинальных лекарственных препаратов проходит несколько этапов: от создания химической молекулы через серию доклинических испытаний на животных к клиническим испытаниям, в которых принимают участие тысячи пациентов. Все это обуславливает как высокую эффективность и безопасность оригинальных препаратов, так и их высокую стоимость [20].

Регистрация генерика происходит после успешного прохождения им пробы на биоэквивалентность с оригинальным препаратом и регистрации в соответствии с требованиями, предъявляемыми Фармкомитетом [31].

Естественно, производство и внедрение непатентованных препаратов не требует столь высоких затрат, что сказывается на их цене. Таким образом, применение генериков, с одной стороны, снижают затраты на лечение и повышает уровень фармакотерапии, т.е. дает возможность эффективно лечить всех нуждающихся. Однако здесь возникает ряд проблем. Дело в том, что поведение проб на биоэквивалентность не гарантирует полной идентичности генерического и оригинального препарата. Терапевтический эффект зарегистрированных в России генериков не был оценен с помощью больших клинических исследований, проведение которых является важным шагом в подтверждении эффективности и безопасности их приема [20,37].

Существует и другая проблема: при монотерапии статинами у большого числа больных не удается достичь целевых уровней ХС ЛПНП. Выходом из этой ситуации может быть либо увеличение суточных доз препаратов, либо использование других путей дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП [33]. Каждое удвоение дозы статина

приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП всего на 6% [33], при этом стоимость лечения значительно повышается.

Альтернативой увеличению доз статинов может быть воздействие на экзогенный компонент метаболизма ХС. Для этого в настоящее время ряд авторов рекомендует использовать препарат из класса ингибиторов абсорбции ХС (эзетимиб) [33,35,36]. Препарат был зарегистрирован в России в 2004 году и скоро станет доступным для практического применения [33].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении гиперлипидемий, поиск экономичных и безопасных способов снижения уровня холестерина по-прежнему остается актуальным.

Литература

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. –М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 528 с.
2. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: В 2т. Т. 2.-М.: Медицина, 1993.-669 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т.1. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. – 540 с.
4. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология.- Санкт-Петербург, – Фолиант, 2000. – 527 с.
5. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов// Рус. Мед. Журнал.-2001.-№ 9 (13-14).-С.578-582.
6. Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца// Кардиология.-2004.-№8.-С.96-104.
7. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. и др. О вероятном механизме гиперхолестеринемии и клинико-прогностическом эффекте гиполипидемической терапии у больных ИБС// Российский кардиологический журнал.- 2004.-№ 6.-С.85-91.
8. Ваулин Н.А. Антиатеросклеротические эффекты статинов: обзор клинических исследований// Фарматека.- 2004.-№ 6(84).-С.56-61.
9. Гуревич М.А. Лечение статинами – базисная терапия коронарной болезни сердца// Клиническая медицина.- 2003.-№ 12.-С.60-62.
10. Дейвид Дж. Майрон, Сергио Фазио. Современные перспективы применения статинов. Международный Медицинский Журнал. 2000, 6. www. medi. ru.
11. Карпов Ю.А., Буза В.В. Статины у больных после коронарного шунтирования: необходимость раннего применения// Кардиология.- 2005.-№1.-С.94-97.
12. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К., Шек А.Б. и др. Ранние эффекты статинов у больных нестабильной стенокардией// Клиническая фармакология и терапия.- 2002.-№ 11(4).-С.41-43.
13. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Лечение дислипидемий у больных сахарным диабетом 2 типа// Клиническая фармакология и терапия.- 2002.-№ 11(3).-С.25-31.
14. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Липопротеины низкой плотности и воспаление как факторы риска ИБС. Плейотропные эффекты статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений// Клиническая фармакология и терапия.- 2003.- № 12 (3).-С.36-39.
15. Кухарчук В.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность, безопасность и переносимость препарата Медостатин у больных с первичными гиперлипидемиями// Рус. Мед. Журнал.-2003.- том 11, № 5.-С.254-258.
16. Либов И.А., Громова И.И. Рациональное использование статинов в практической кардиологии// Лечащий Врач.- 2002.- №3.-С.26-29.
17. Лякишев А.А. Клинические эффекты Флювастатина при атеросклерозе. www. novartis. com.
18. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии // Рус. Мед. Журнал.- 2003.- №23.
19. Насонов Е.Л. Патогенетическое и клиническое обоснование применения статинов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме// Клиническая фармакология и терапия.- 2004.-№ 13 (1).-С.82-88.
20. Ольбинская Л.И., Данилогорская Ю.А. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты лечения дислипидемий оригинальными и генерическими статинами// Терапевтический архив.- 2003.- том 75, № 12.-С.47-50.
21. Савельев В.С., Петухов В.А. и др. ФИШант-С- новое направление в лечении нарушений липидного метаболизма// Рус. Мед. Журнал.- 2004.- том 12, № 5.-С.234-237.
22. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Флювастатин (Лескол) в современной клинической практике// Клиническая фармакология и терапия.- 2001.-№ 10 (4).-С.1-9.
23. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Симвастатин 20 мг и ловастатин 40 мг у больных ИБС и первичной гиперхолестеринемией: исследование эквивалентности доз// Клиническая фармакология и терапия.- 2001.-№ 10 (4).-С.57-61.

24. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю., Кухарчук В.В. симвастатин и аторвастатин в дозах 80 мг/сут при лечении больных семейной гиперхолестеринемией// Клиническая фармакология и терапия.- 2002.-№ 11 (3).-С.51-54.
25. Сусеков А.В., Моисеев С.В. Эффективен ли флувастатин замедленного высвобождения во вторичной профилактике ИБС?// Клиническая фармакология и терапия.- 2003.-№ 12 (3).-С.26-30.
26. Сусеков А.В. Гиперлипидемия – современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции// Рус. Мед. Журнал.- 2003.- том 11, № 5.-С.267-270.
27. Суслина З.А., Моисеев С.В. Статины и инсульт// Клиническая фармакология и терапия.- 2004.-№13 (3).-С.19-24.
28. Шухов В.С., Лазебник Л.Б. и др. Лекарственная профилактика и терапия гиперлипидемий// Медицинская помощь.- 2001.-№ 5.-С.22-28.
29. Статины и артериальная гипертония// Клиническая фармакология и терапия.- 2003.-№ 12 (3).- С.8-11.
30. Международные рекомендации. Диагностика, оценка и лечение гиперхолестеринемии у взрослых // Клиническая фармакология и терапия.-2002.-№ 11 (3).-С.19-24.
31. Российские рекомендации. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза// Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение).- 2004.- 36 с.
32. Затейщиков Д.А. Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом// Фарматека.- 2004.-№ 14 (91).-С.12-18.
33. Сусеков А.В. Место эзетимиба в лечении дислипидемий и атеросклероза// Фарматека.- 2004.- № 14 (91).-С.20-25.
34. Затейщиков Д.А. Симвастатин как средство профилактики инсультов// Фарматека.- 2004.-№ 14 (91).-С.40-45.
35. Затейщиков Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровень холестерина?// Фарматека.- 2003.-№ 6 (69).-С.39-44.
36. Затейщиков Д.А., Талызин П.А. Интенсивная гиполипидемическая терапия: современные возможности комбинирования гиполипидемических препаратов// Фарматека.- 2004.-№ 19/20 (96).- С.25-32.
37. Савенков М.П. Применение статинов: совместный выбор врачом и пациентом// Фарматека.- 2004.-№ 19/20 (96).-С.72-74.
38. Затейщиков Д.А. Аторвастатин против правастатина// Фарматека.- 2004.-№ 8 (86).-С.8-12.
39. Журавлева М.В., Алеева Г.Н. Кардиостатин в первичной и вторичной профилактике атеросклеротических заболеваний// Фарматека.- 2004.-№ 6 (84).-С.27-33.
40. Чазова Т.Е., Кахтуря Ю.Б. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика// Медицинская помощь.- 2001.-№ 5.-С.28-32.

УДК 614.1:31

ДИНАМИКА ВНЕБРАЧНОЙ РОЖДАЕМОСТИ В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИЯХ НАСЕЛЕНИЯ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

В.С. Орлова, Ю.В. Колесников

Кафедра акушерства, гинекологии и педиатрии медицинского факультета БелГУ

Изменившиеся экономические и политические условия жизни в России в последние десятилетия отразились неблагоприятными тенденциями в семейно-брачных отношениях. Сложилась негативная демографическая ситуация с критическим снижением уровня рождаемости и удельного веса браков. Захлестнувшая страну сексуальная революция расшатала устой традиционного института семьи, которая расценивается специалистами как микросоциальная среда, где наследуются и формируются не только физическое здоровье, но и традиции предшествовавших поколений. Четко обозначенной особенностью современной демографической ситуации является увеличение внебрачных родов. Удельный вес их стремительно увеличивается, и в 2002 году они в России составили 28,8%, то есть каждый 3-4-ый младенец в стране родился вне брака (рис. 1).