



# Атеросклероз и метаболические факторы риска

**ДОЛЖЕНКО**

**Марина Николаевна**

Профессор кафедры кардиологии  
и функциональной диагностики

НМАПО им П.Л.Шупика

# Факторы смертности в мире

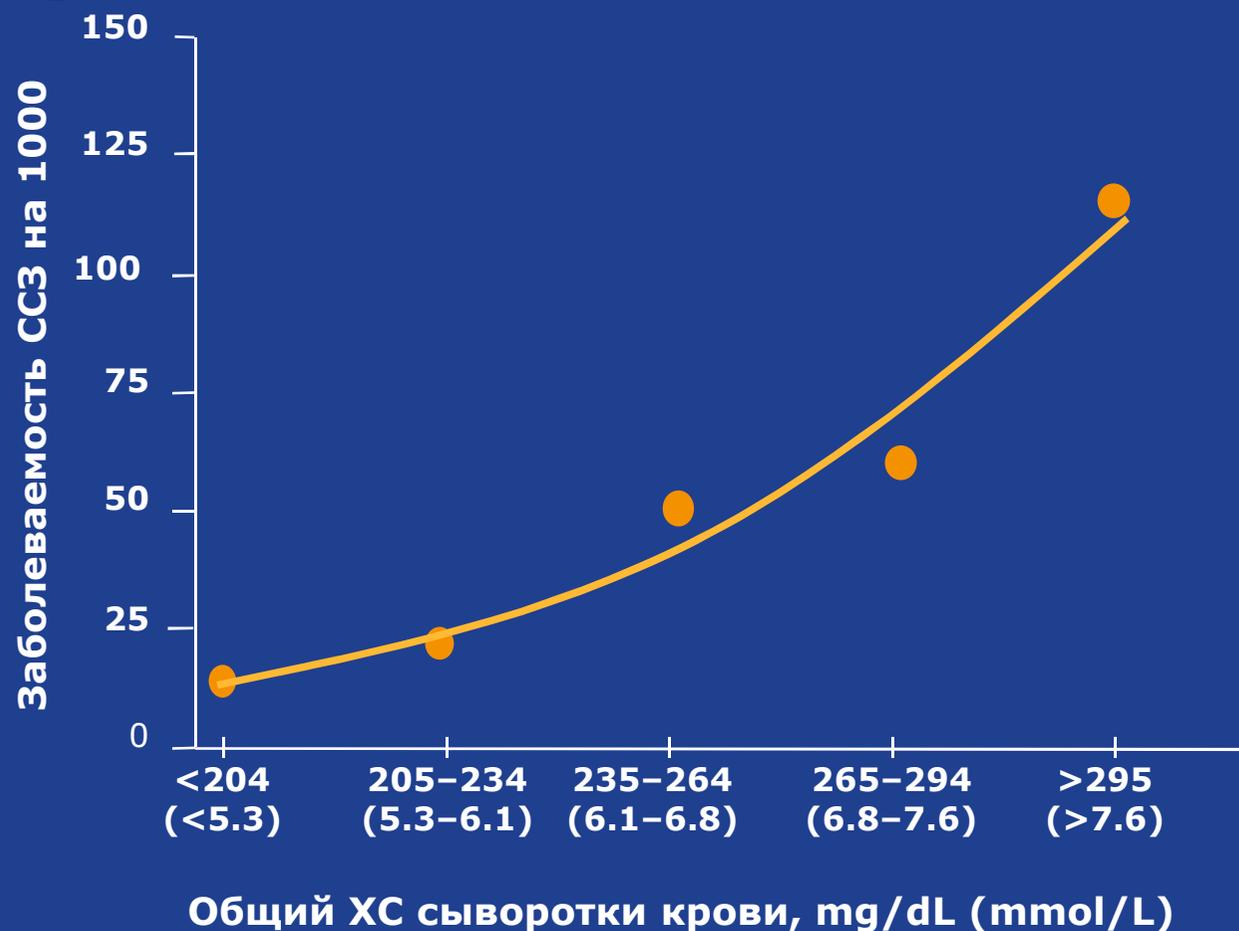
- 10 глобальных факторов риска отвечают за более трети смертей в мире
- Небольшое количество факторов риска приводят к большому количеству преждевременных смертей и значительной доле глобальной
- Факторы риска, приводящие к преждевременной смертности включают:
  - **Высокий уровень холестерина**
    - $4.4 \times 10^6$  (7.9% общей смертности)
    - $40.4 \times 10^6$  случаев инвадизации (2.8% of total)
  - **табакокурение - около 4.9 миллионов смертей**
  - **гипертензия - 7.1 миллионов смертей**

# Смертность от ССЗ и ИБС в избранных странах

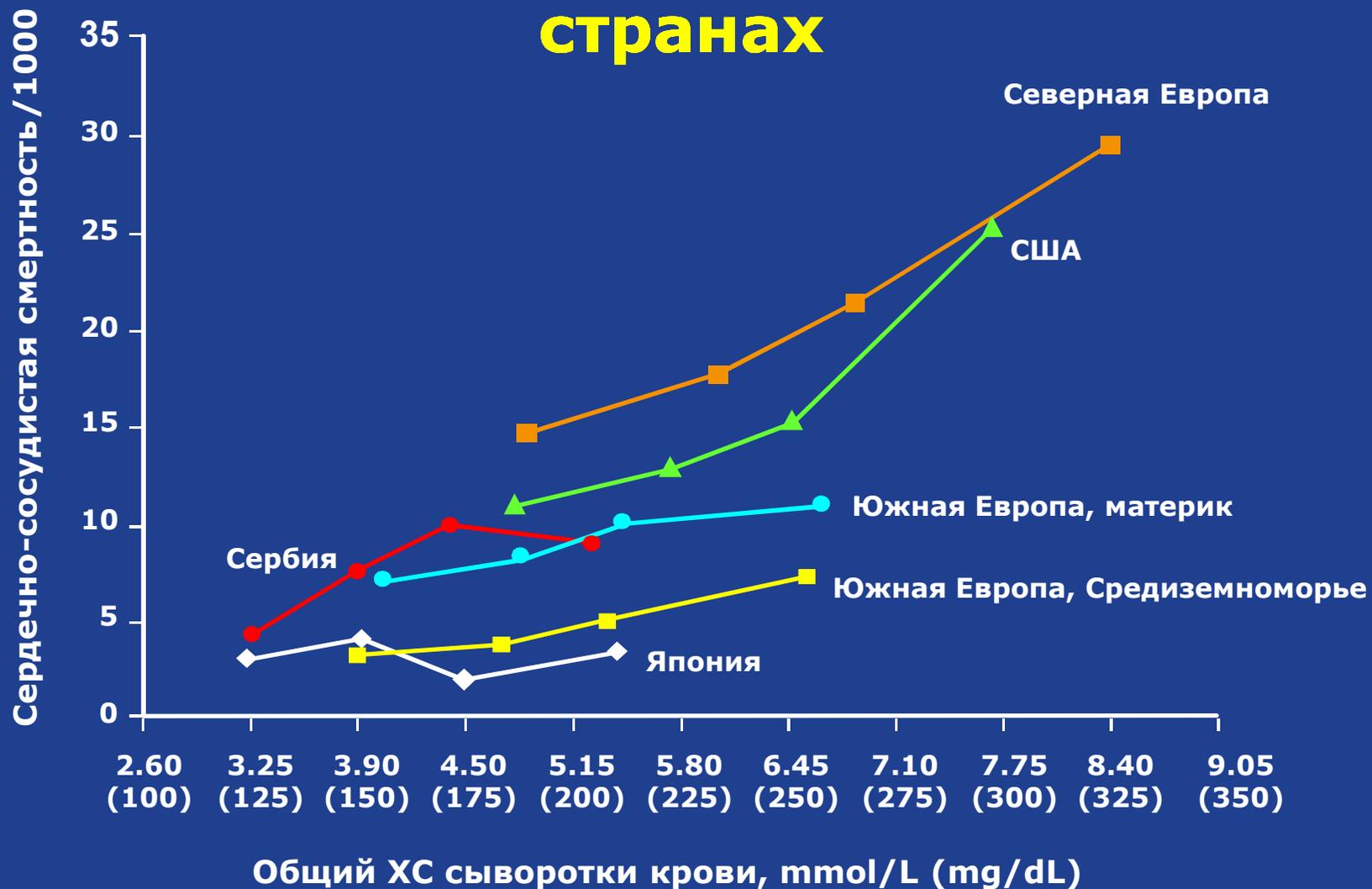
Уровень смертности на 100,000 населения  
(мужчины 35–74 лет)



# Взаимосвязь между уровнем холестерина и риском ССЗ: Фремингемское исследование



# Взаимосвязь между уровнем холестерина и смертностью: Исследование в семи странах



# Факторы риска ССЗ

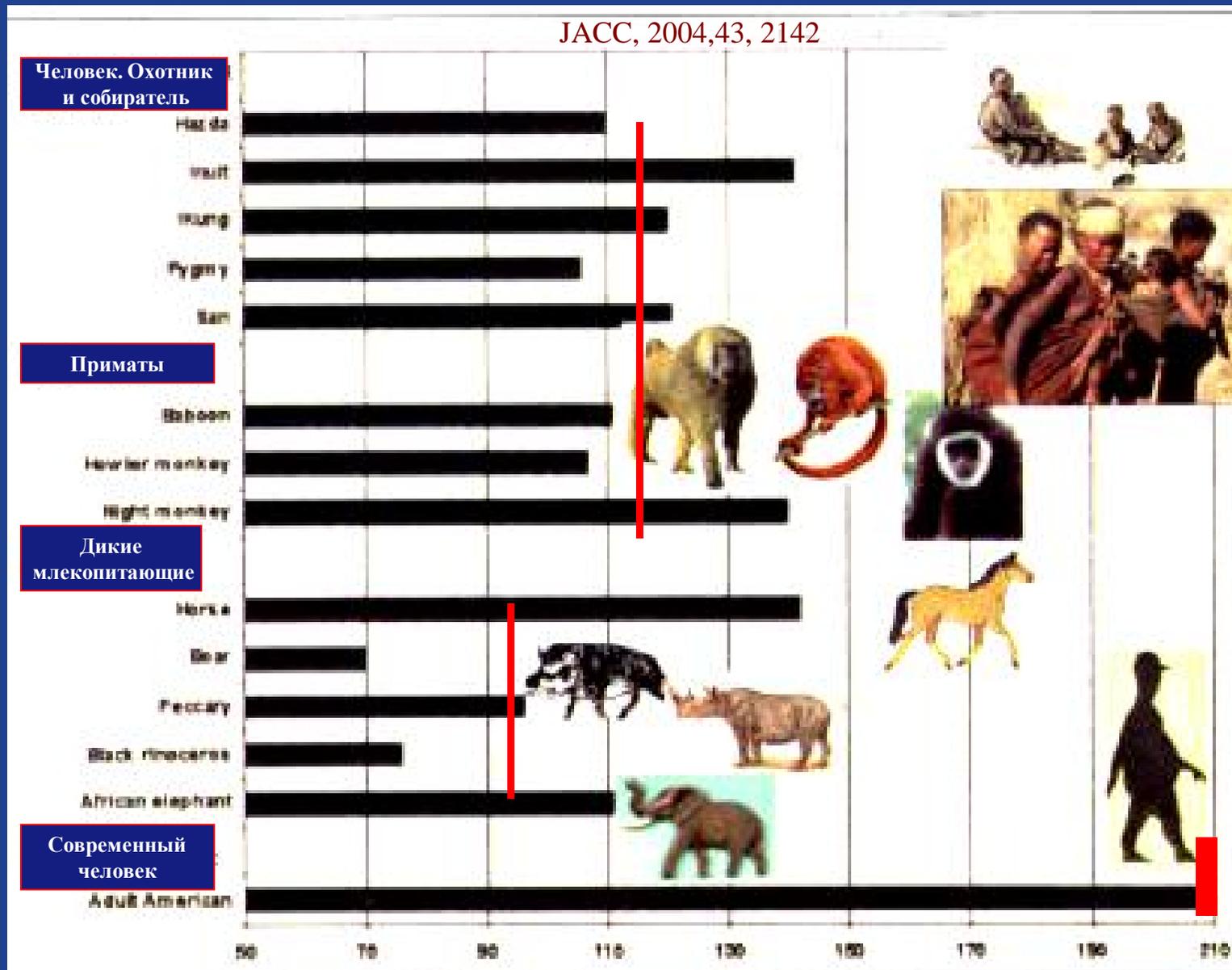
## ● Модифицируемые

- ◆ Курение
- ◆ Дислипидемия
  - **Высокий уровень ЛПНП-С**
  - **Низкий уровень ЛПВП-С**
  - **Высокий уровень ТГ**
- ◆ Гипертензия
- ◆ Сахарный диабет
- ◆ Ожирение
- ◆ Алиментарные факторы
- ◆ Тромбогенные факторы
- ◆ Детренированность
- ◆ Злоупотребление алкоголем

## ● Немодифицируемые

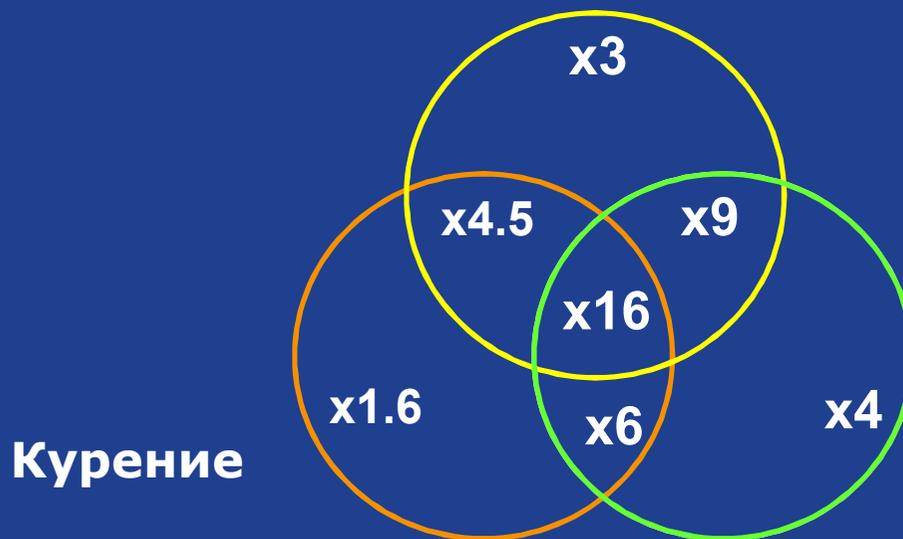
- ◆ ССЗ в анамнезе
- ◆ Наследственность
- ◆ Возраст
- ◆ Пол

# Уровни холестерина у человека и животных



# Уровни риска, ассоциированные с курением, гипертензией и гиперхолестеринемией

Гипертензия  
(САД 195 mmHg)

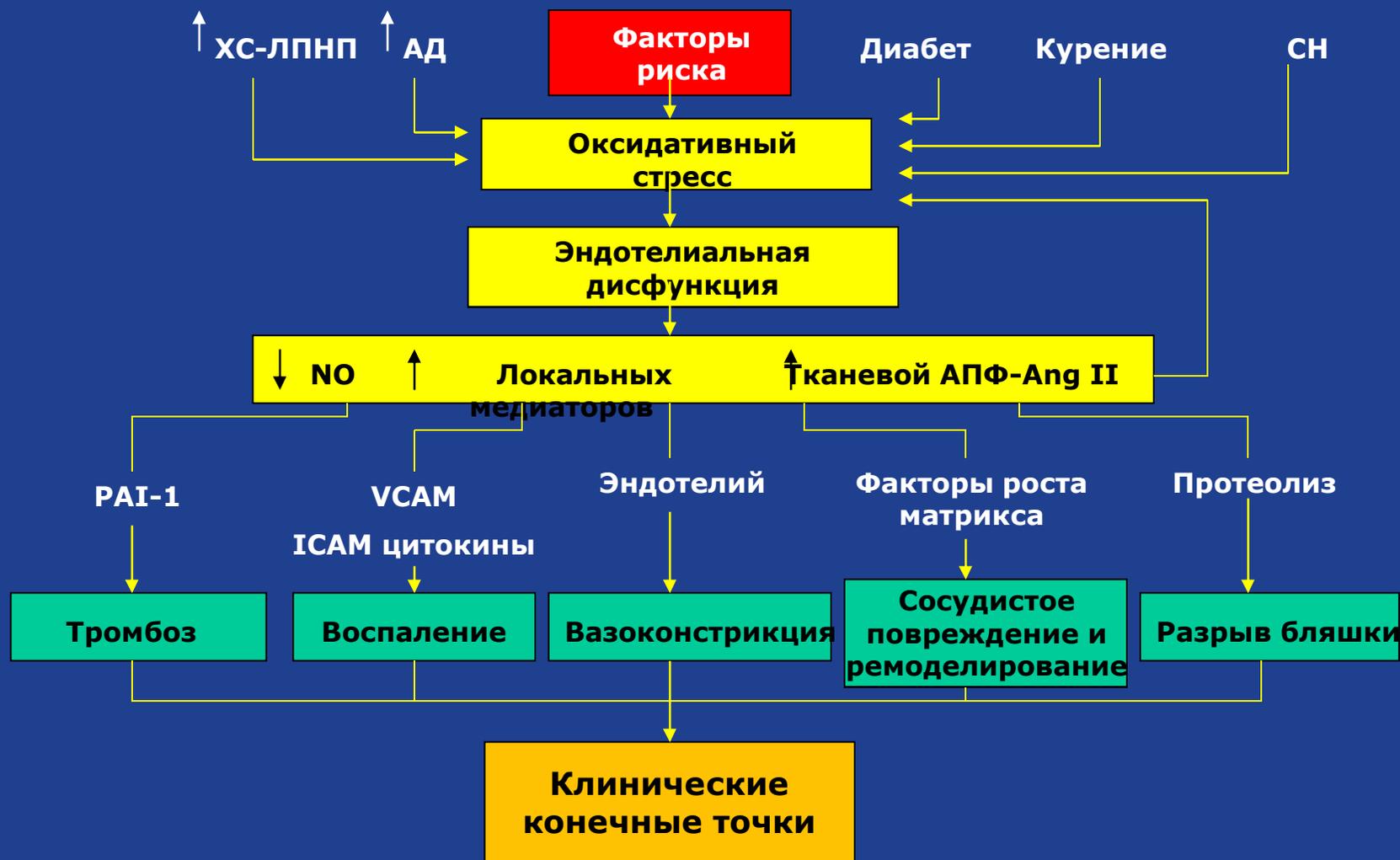


Сывороточный ХС  
(8.5 mmol/L, 330 mg/dL)

# Метаболический синдром и ассоциированные факторы риска ССЗ



# От факторов риска к эндотелиальному повреждению и клиническим проявлениям



## **Раздел 2**

# **Классификация дислипидемий и патогенез атеросклероза**

# Классификация дислипидемий по Фредриксону (ВОЗ)

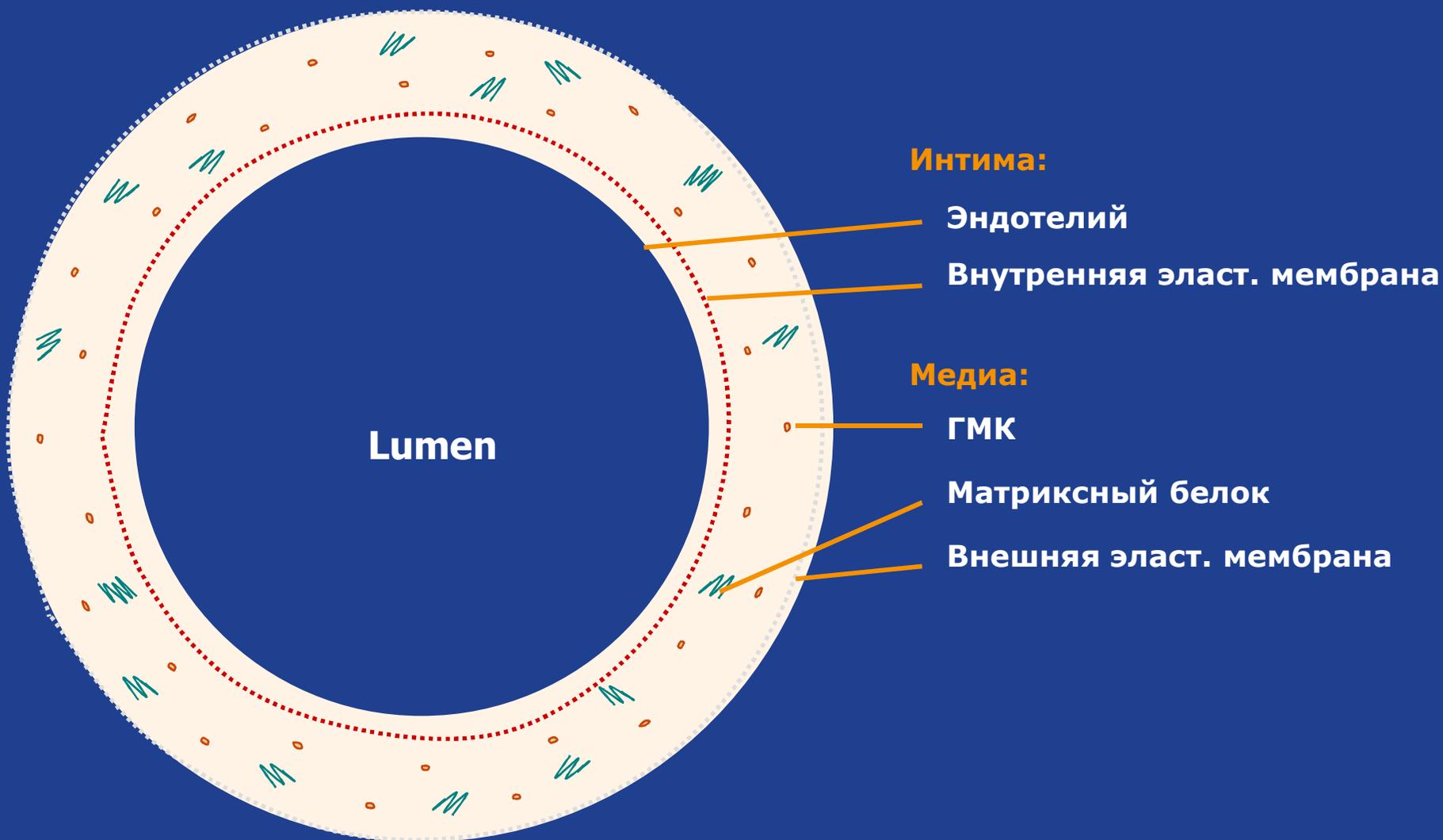
Фенотип	Повышены ЛП	Сыворо- точный ХС	Сыворо- точные ТГ	Атерогенность	Частота
I	Хиломикроны	N - ↑	↑↑↑↑	Не известна	Редко
IIa	ЛПНП	↑↑	N	+++	Часто
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	Часто
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	Средне
IV	ЛПОНП	N - ↑	↑↑	+	Часто
V	ЛПОНП и хиломикроны	N - ↑	↑↑↑↑	+	Редко

\* ЛПВП в классификации Фредриксона не учитываются

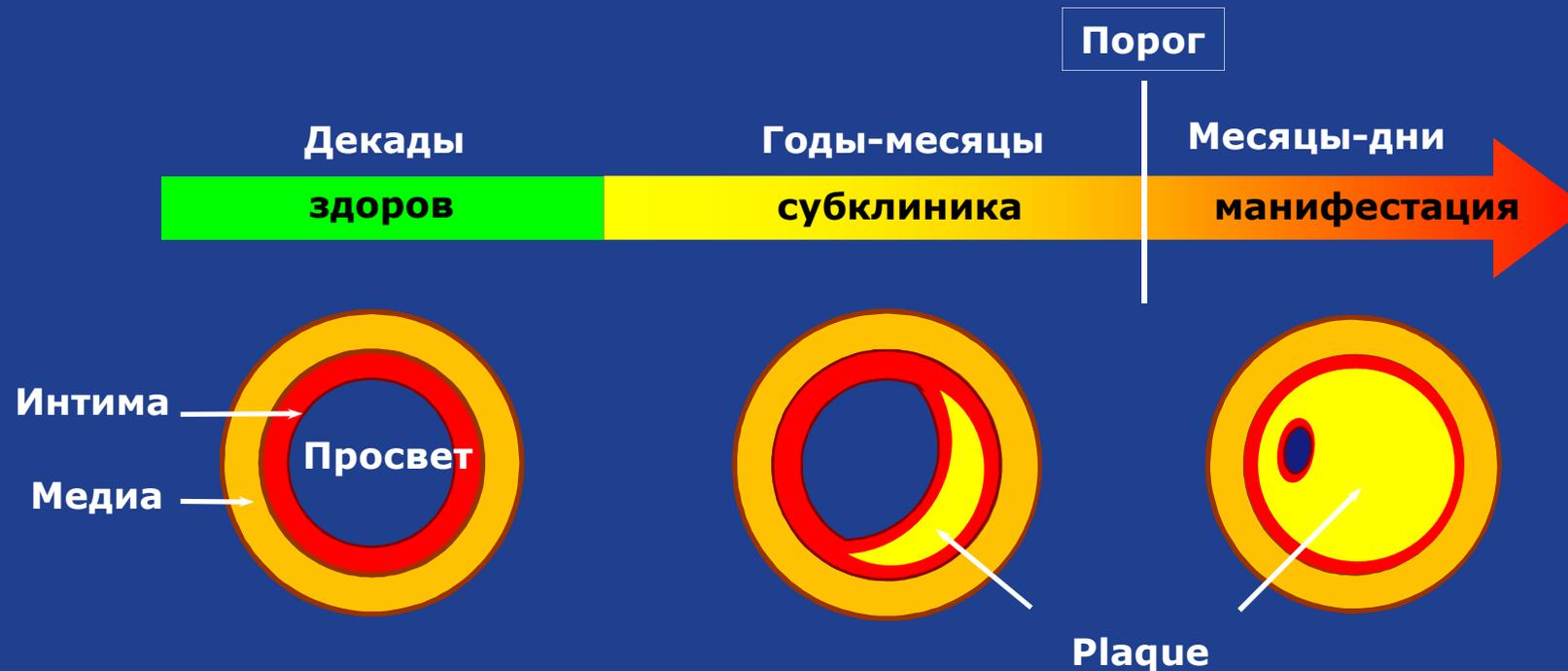
# Семейная гиперхолестеринемия (СГХ)

- Самое распространенное генетическое нарушение в Европе и США
- Вызывается мутацией рецепторов к ЛПНП
- Повышенный риск ССЗ
- Два типа СГХ:
  - ◆ **Гетерозиготная СГХ**
    - Поражается один ген рецепторов к ЛПНП
    - частота 1 на 500 населения
    - ОХС 9.0–14.0 mmol/L (360–560 mg/dL) у взрослых индивидов
  - ◆ **Гомозиготная СГХ**
    - Поражаются оба гена
    - Более редкий – частота около 1 на 1,000,000 населения
    - ОХС 15.0–30.0 mmol/L (600–1200 mg/dL) у взрослых индивидов

# Нормальная артериальная стенка

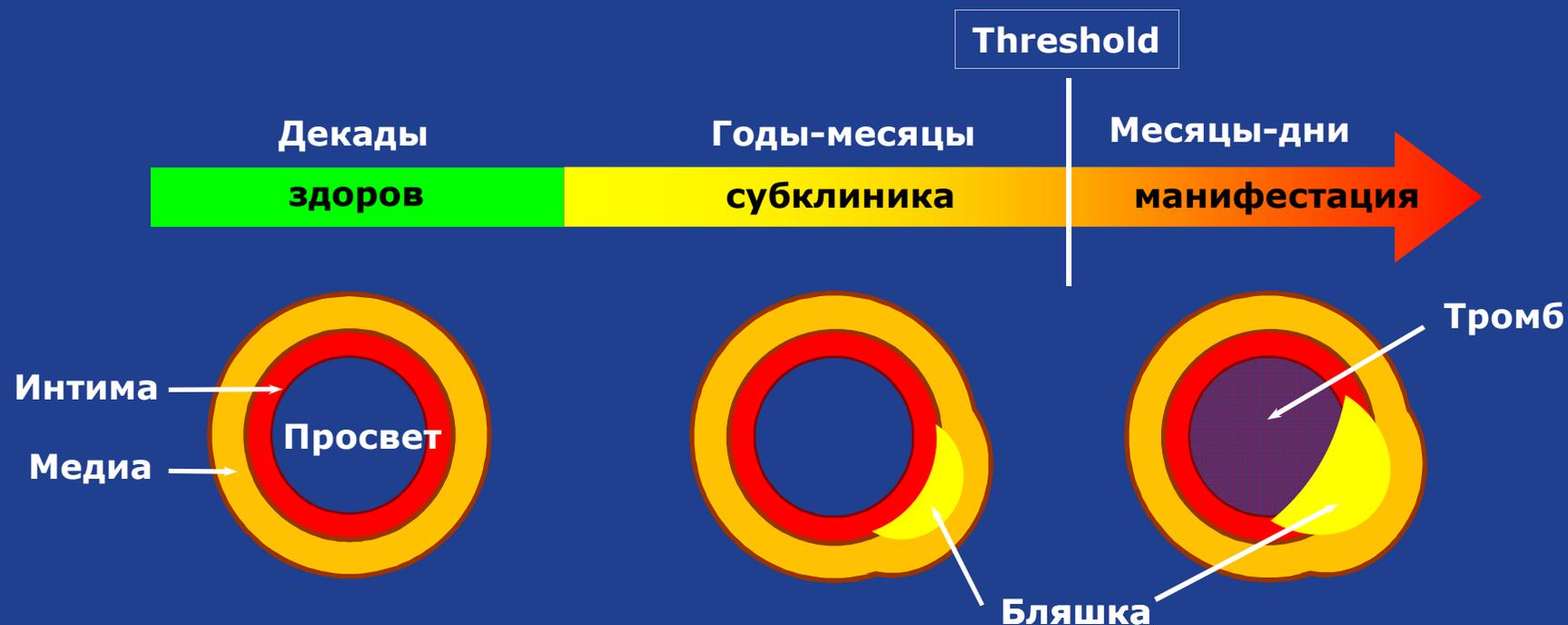


# Историческая модель атерогенеза



- Стабильная стенокардия
- Стабильные бляшки с сужением просвета
- Простая диагностика (ЭКГ, ангиография)
- Редко ИМ
- Легко лечить

# Новая парадигма



- Нестабильная стенокардия
- Нестабильная бляшка без сужения
- Трудности диагностики (ВСУЗ, МРТ)
- Часто ОИМ и внезапная смерть
- Легко предотвратить

# Патогенез атеросклеротической бляшки

Эндотелиальное повреждение



Защитная реакция приводит к продукции молекул  
клеточной адгезии



Моноциты и Т-лимфоциты оседают на  
«липкой» поверхности эндотелия



Миграция в субэндотелиальное пространство  
через артериальную стенку



Захват окисленных ХС-ЛПНП макрофагами



Обогащенные липидами пенистые клетки



Липидная полоска и бляшка

# «Активированный» эндотелий

‘активированный’  
эндотелий



цитокины (eg. IL-1, TNF- $\alpha$ )



хемокины (eg. MCP-1, IL-8)



факторы роста (eg. PDGF, FGF)

МОЛЕКУЛЫ  
КЛЕТОЧНОЙ  
АДГЕЗИИ

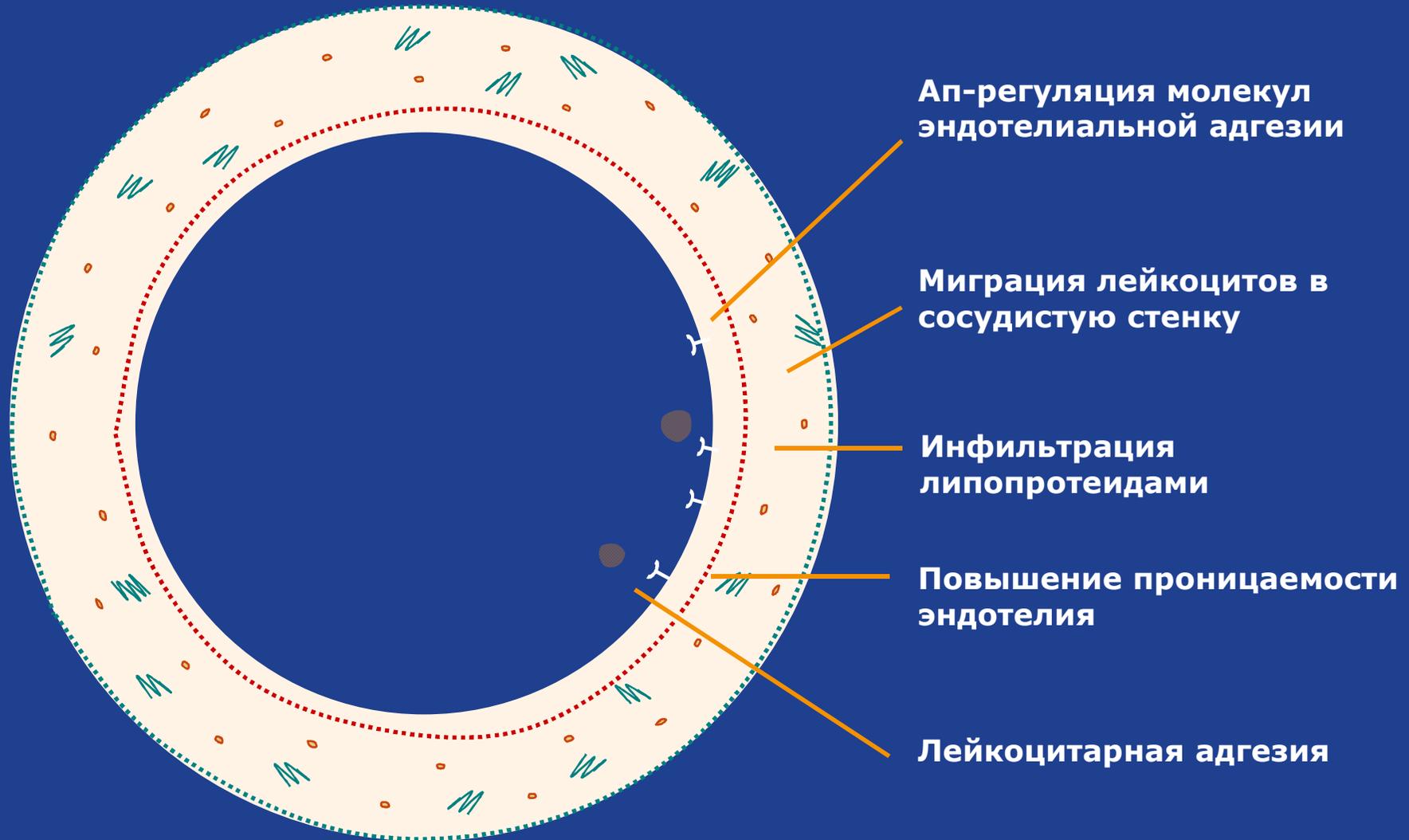


Привлекают моноциты и  
Т-лимфоциты,  
прикрепляющиеся к  
эндотелиоцитам

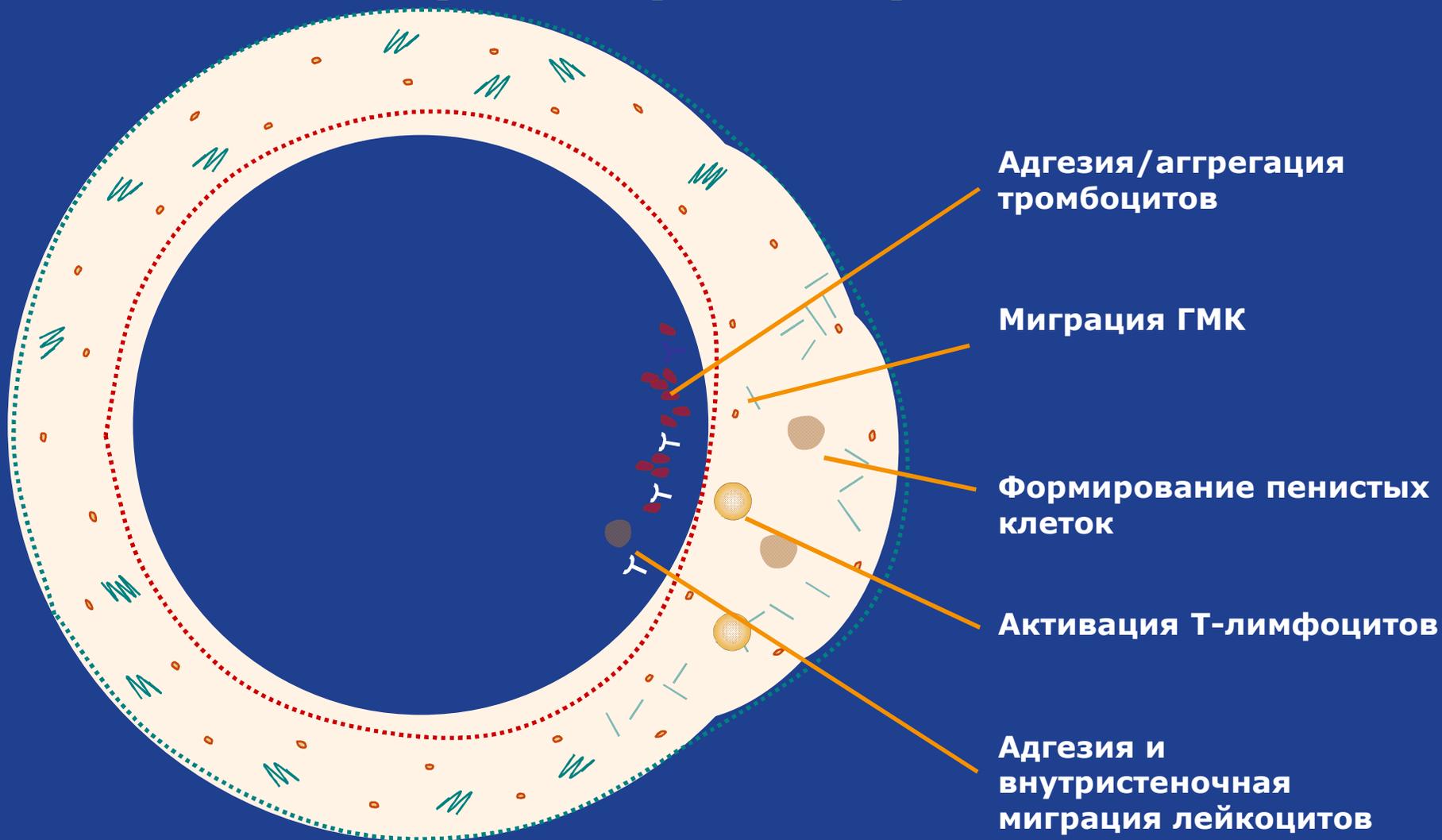


Вызывают  
клеточную  
пролиферацию и  
протомботическое  
состояние

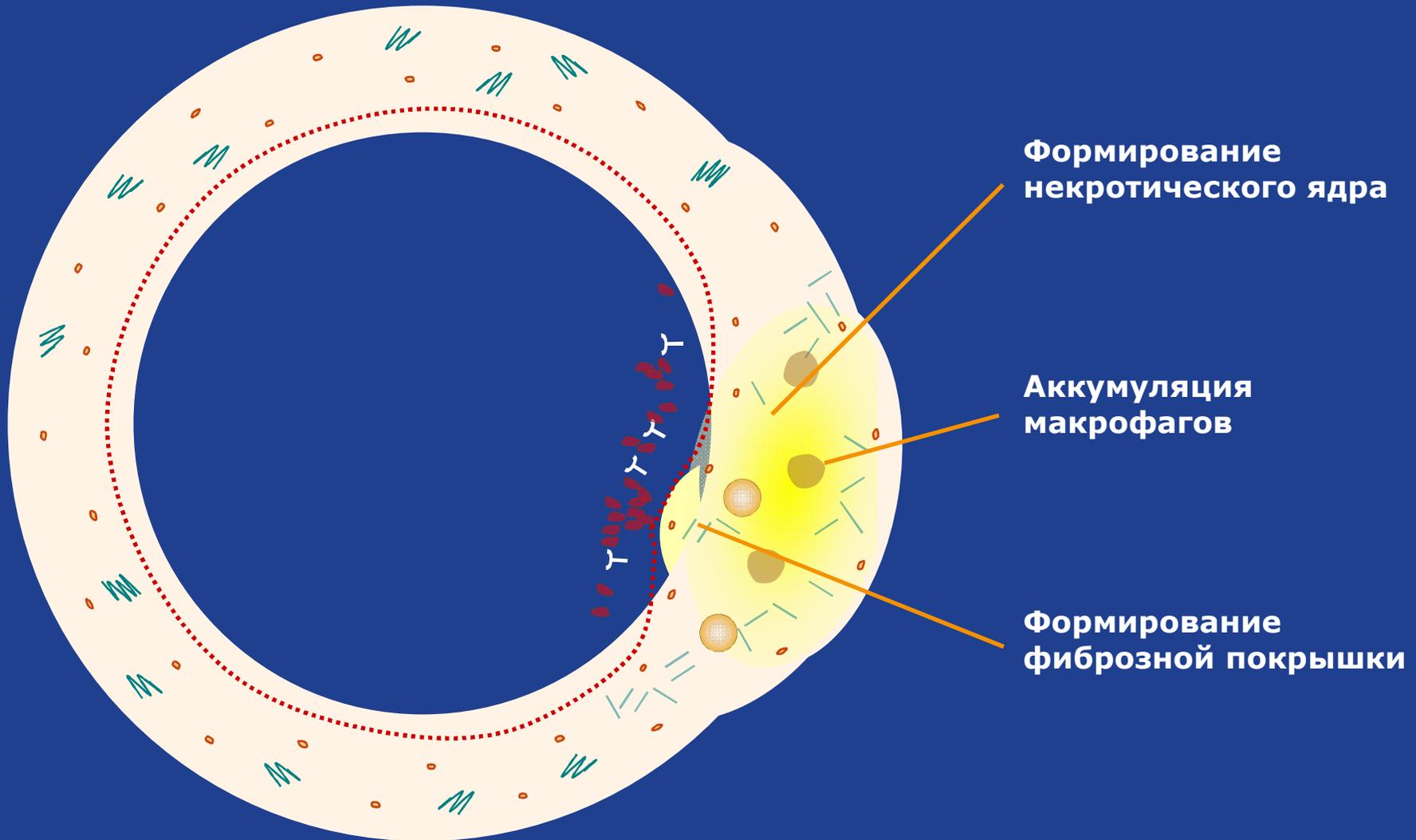
# Эндотелиальная дисфункция и атеросклероз



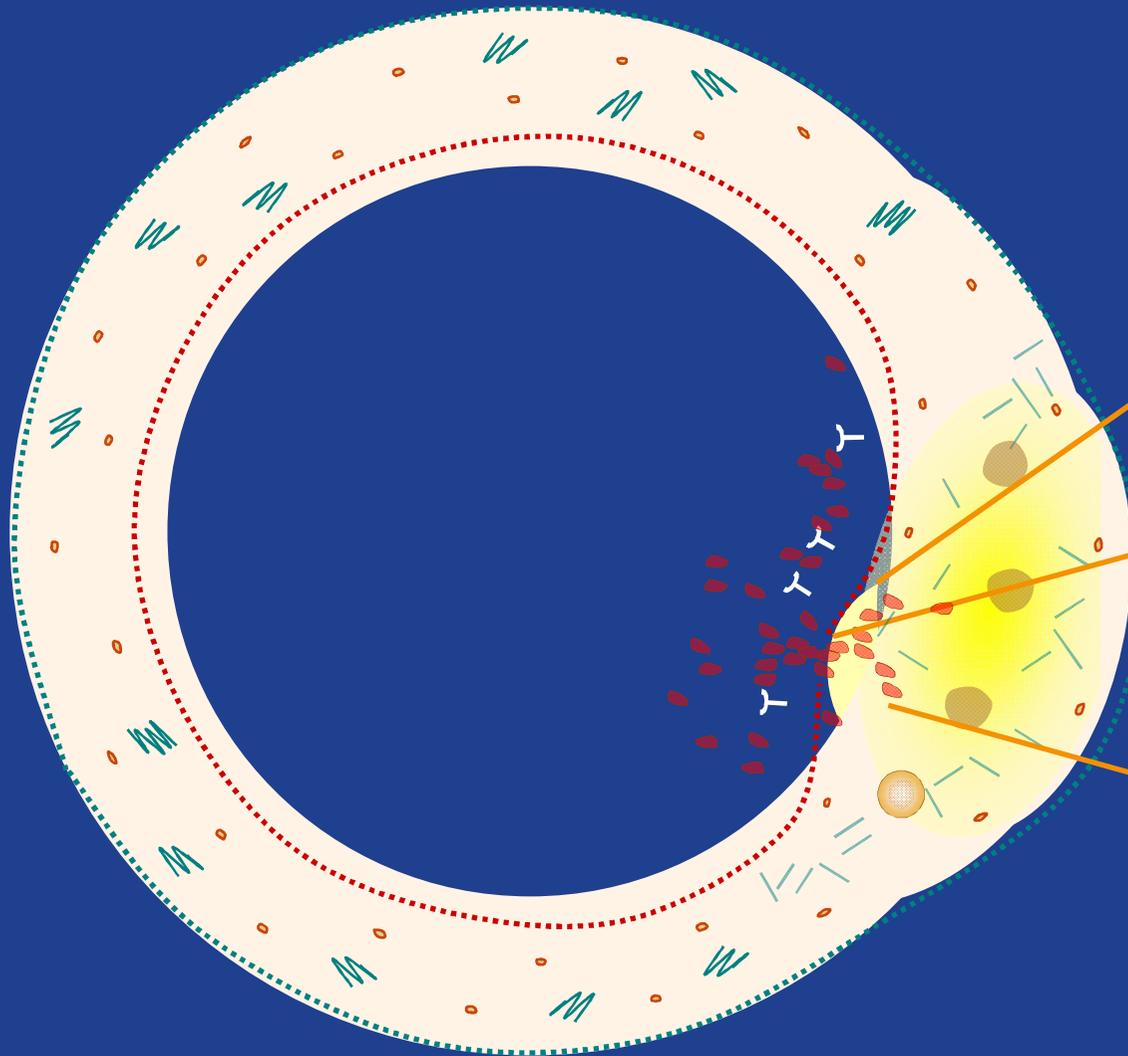
# Формирование липидного пятна при атеросклерозе



# Формирование осложненной бляшки



# Нестабильная атеросклеротическая бляшка

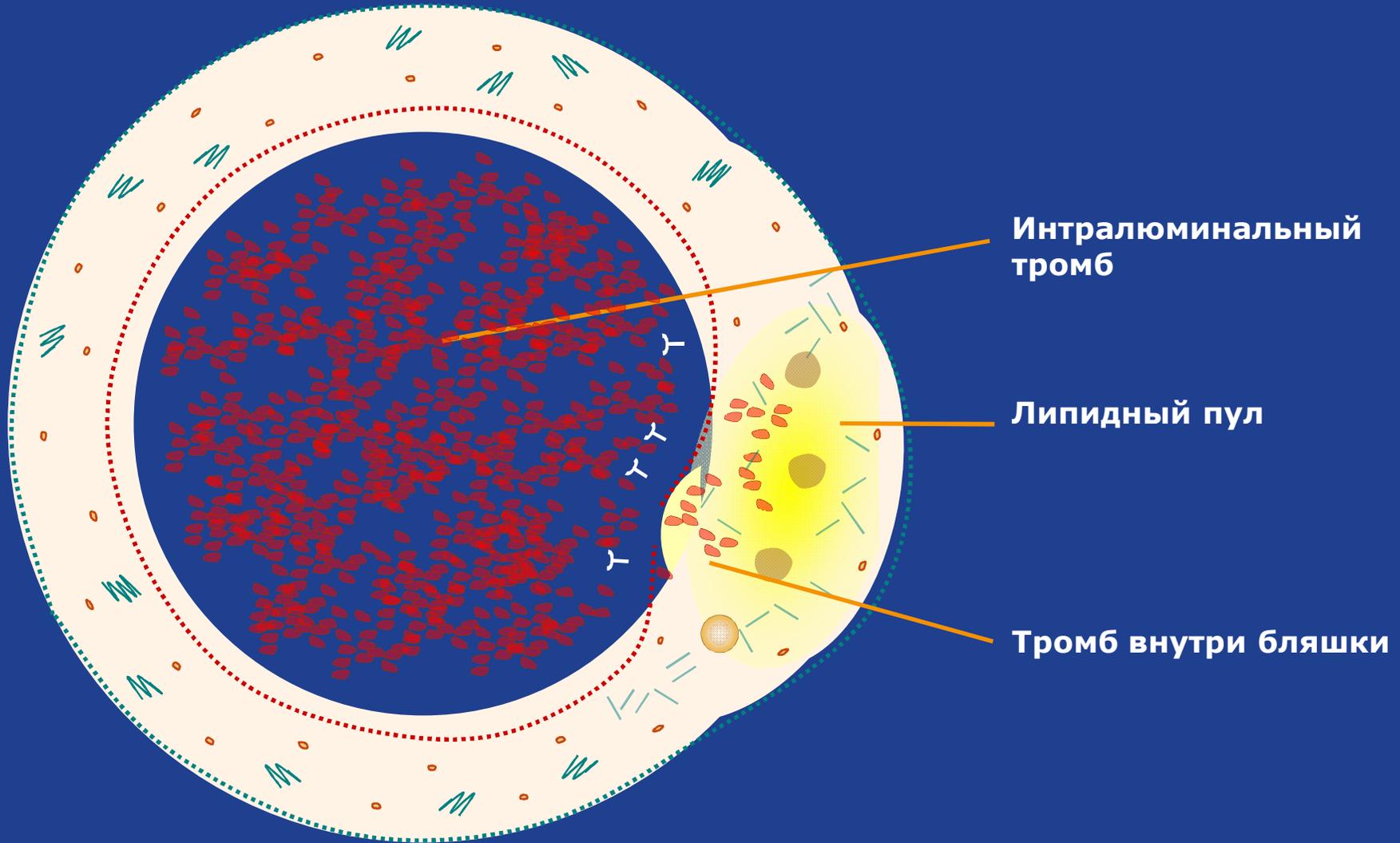


Истончение  
фиброзной  
покрышки

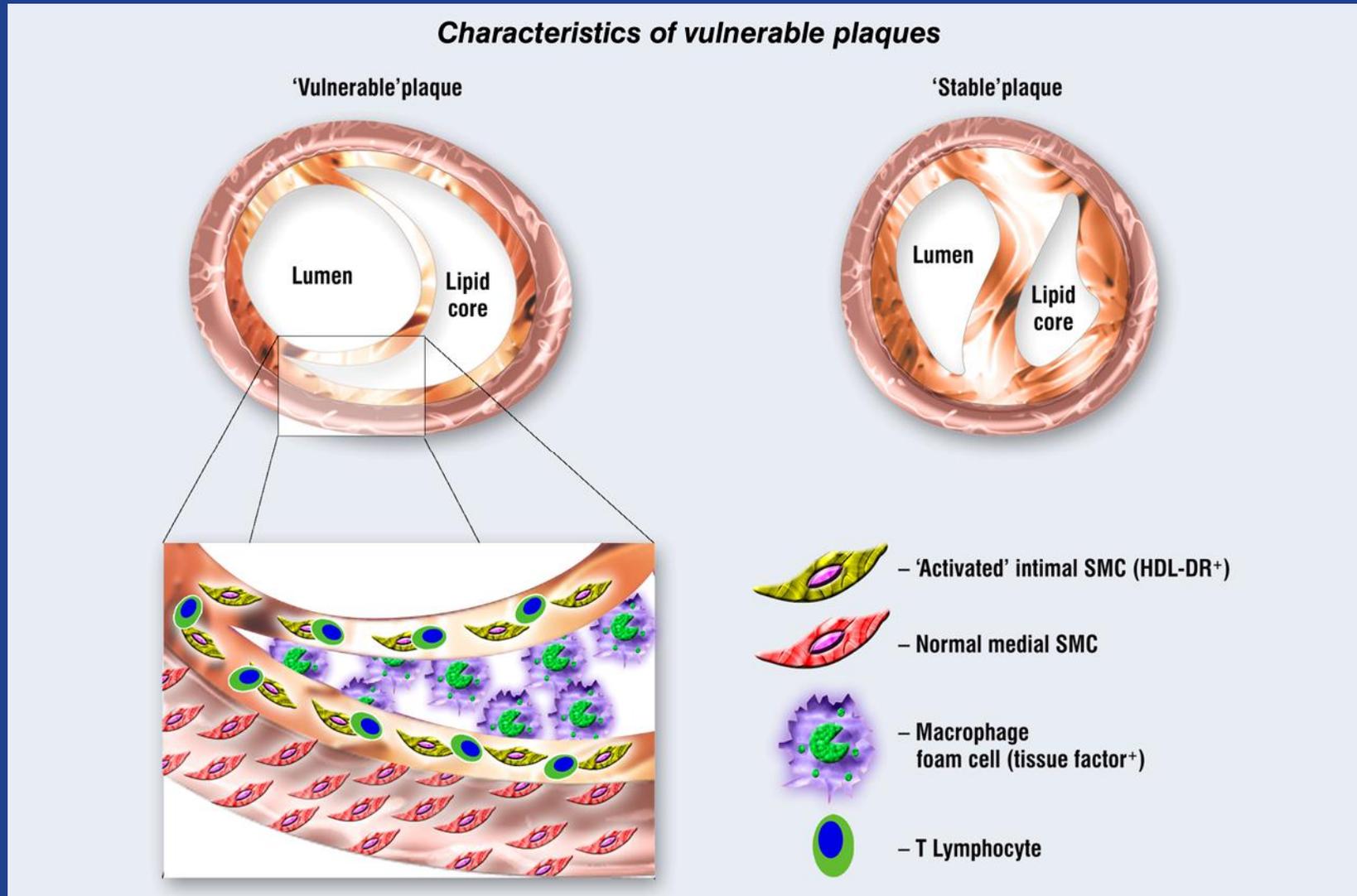
Разрыв  
фиброзной  
покрышки

Кровотечение из  
микрососудов  
бляшки

# Разрыв бляшки и тромбоз



# «Уязвимая» атеросклеротическая бляшка



ГМК – гладкомышечная клетка

ЛПВП-DR – трансплантационный антиген, указывающий на активацию ГМК

Libby P. *Circulation* 1995;91:2844-2850.

# АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Пенистые  
клетки

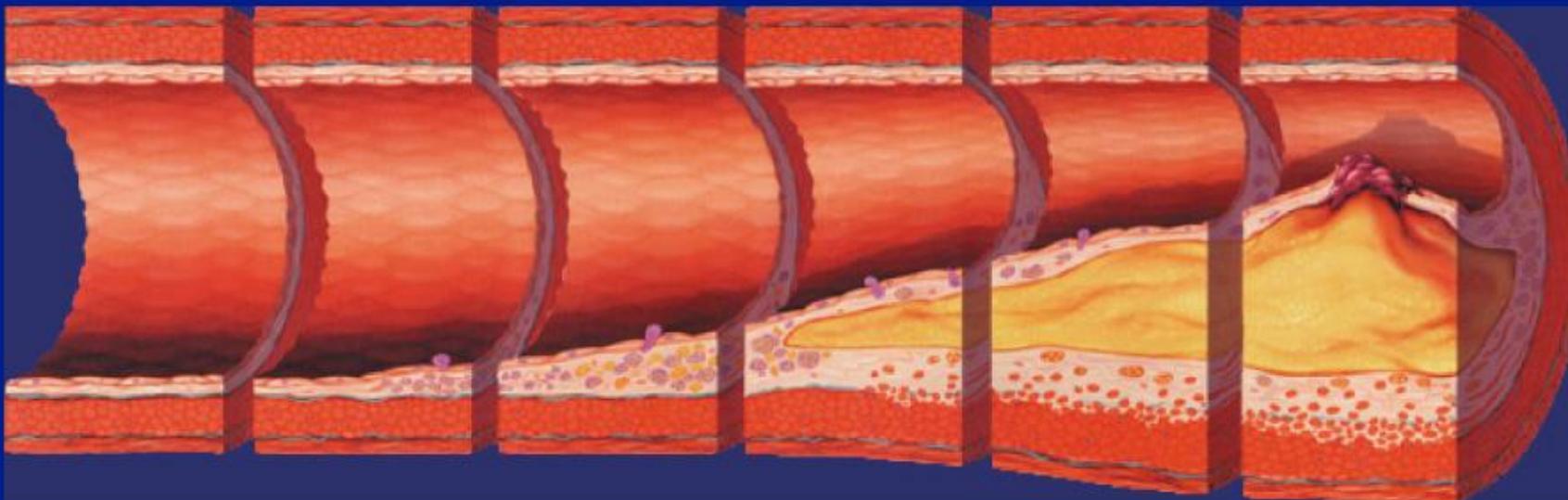
Жировое пятно

Промежуточное  
повреждение

Атерома

Фиброзная  
покрышка

Трещина/  
Повреждение



Endothelial dysfunction

From first decade

From third decade

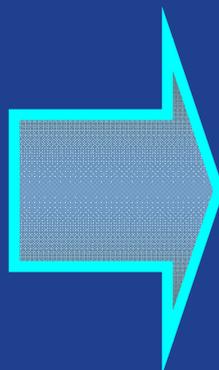
From fourth decade

Growth mainly by lipid accumulation

Smooth muscle  
and collagen

Thrombosis,  
hematoma

# Разрыв бляшки и образование тромба



# Технологии визуализации и оценки атеросклероза

- **Инвазивные**

- ◆ Внутрисосудистый УЗ (ВСУЗ)
- ◆ Коронароангиография

- **Неинвазивные**

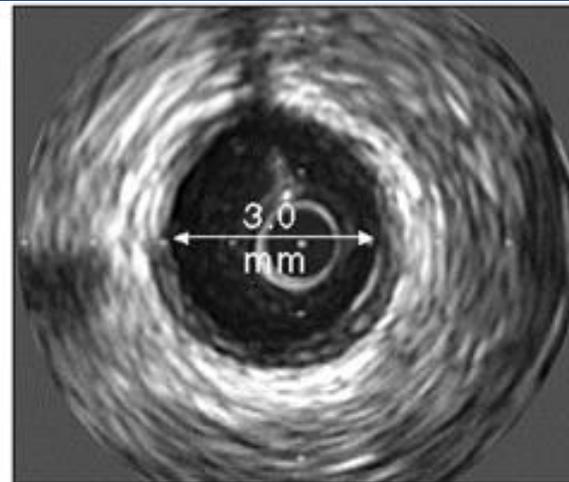
- ◆ Магнитный резонанс (МРТ)
- ◆ Компьютерная томография (КТ)
- ◆ Ультразвук (В-режим)

# Внутрисосудистый ультразвук (ВСУЗ) с атеросклеротической бляшкой

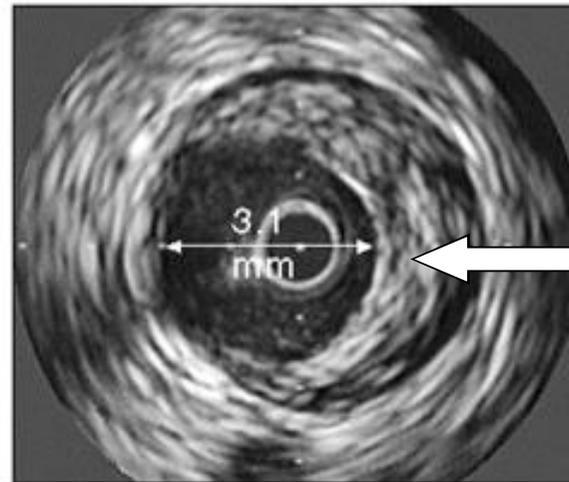
Ангиограмма



ВСУЗ

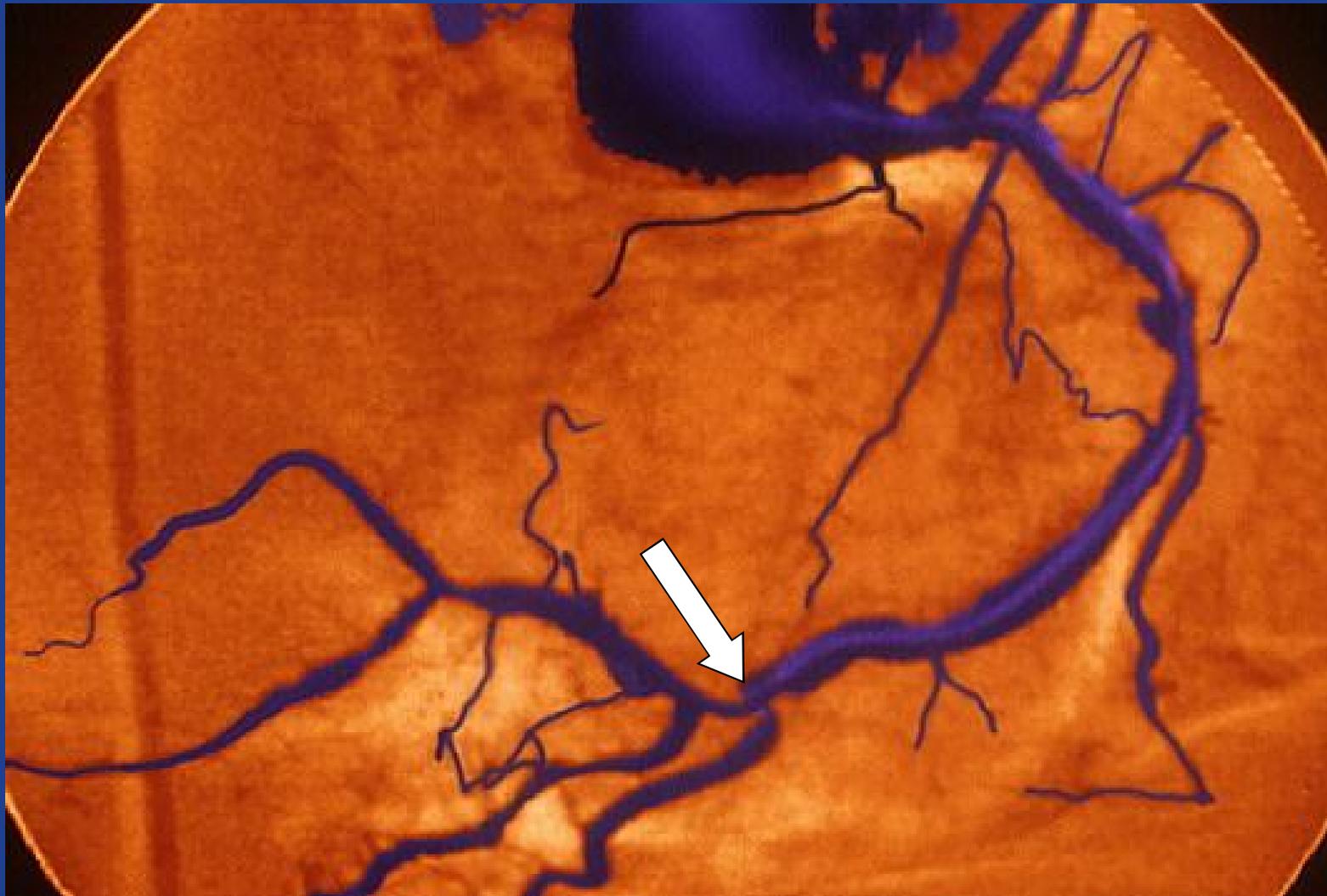


Нормальный сосуд



атерома

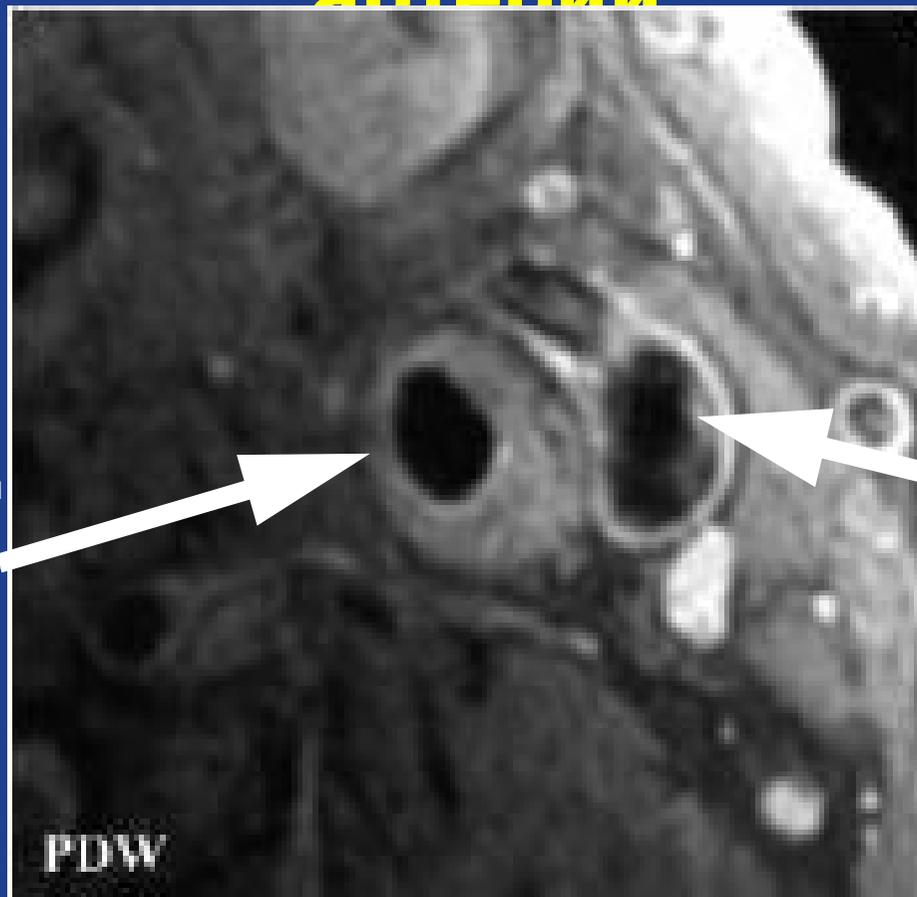
# Коронароангиография стенозированной коронарной артерии



Стрелка указывает на стеноз коронарной артерии

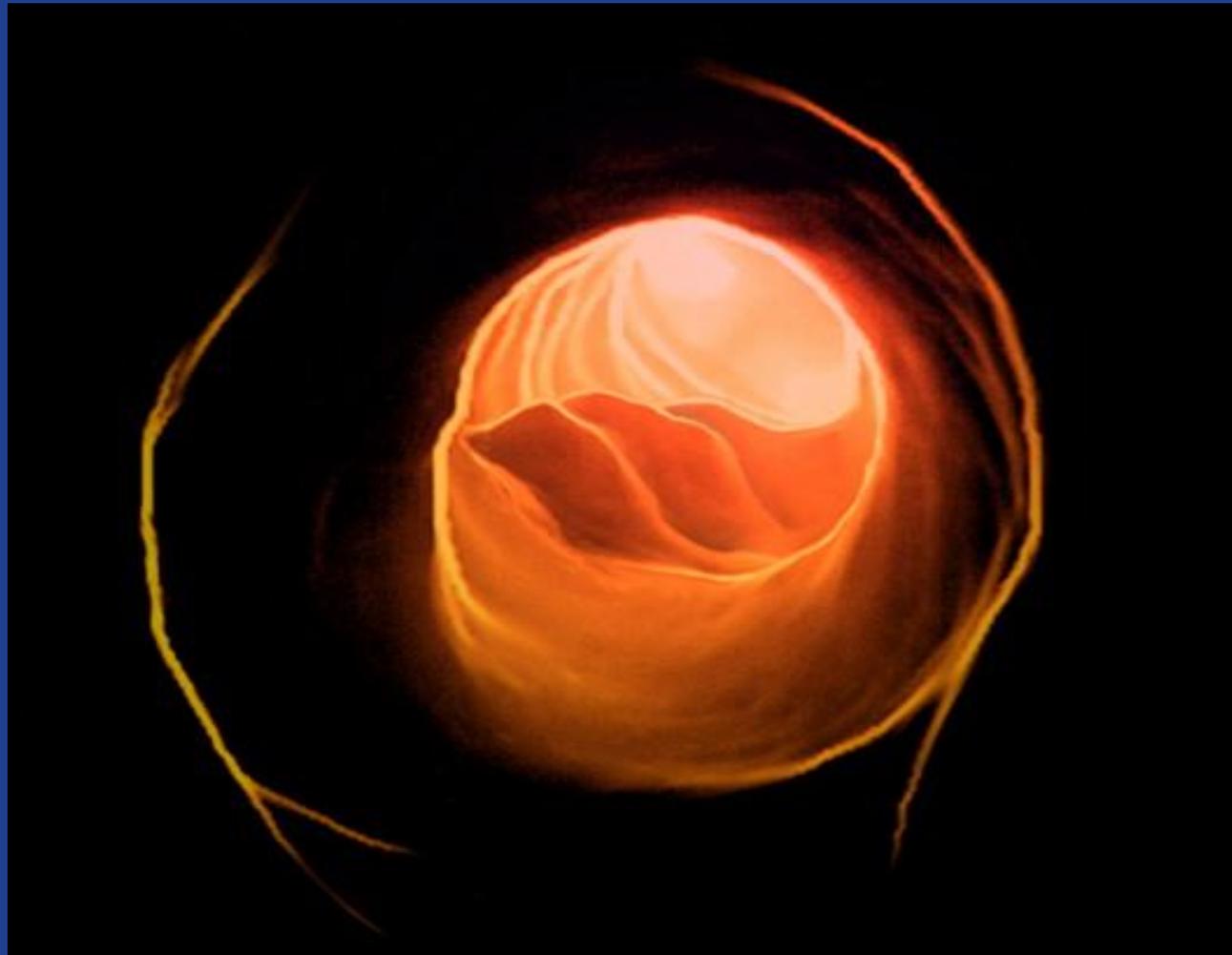
# Магнитно-резонансная томография (МРТ) стеноза бифуркации общей сонной артерии

Бифуркация левой  
ОСА: бляшка с  
некротическим  
ядром

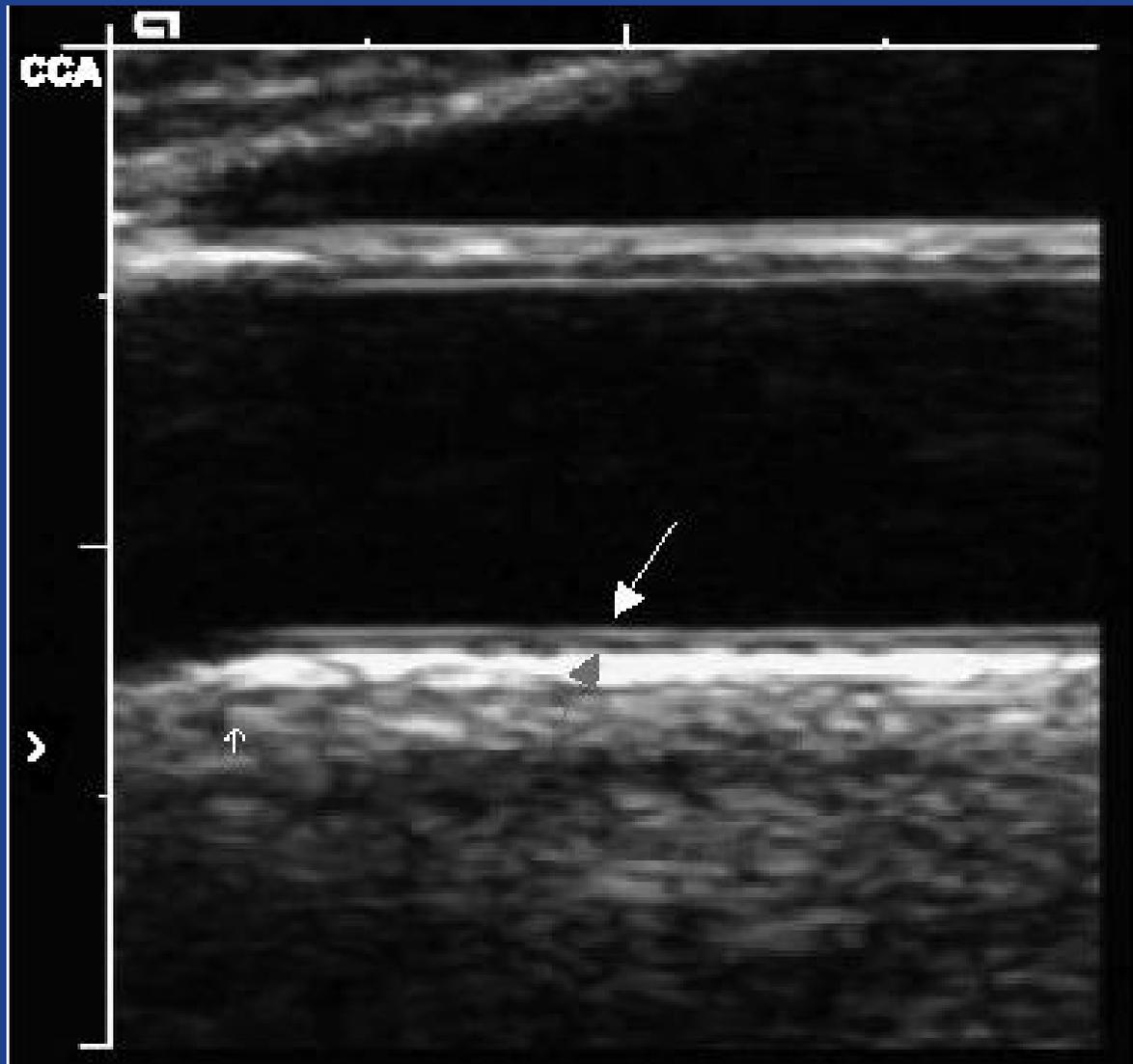


Относительно  
нормальная  
артерия

# Компьютерная томография (КТ) артерии, пораженной атеросклерозом



# Ультразвук в В-режиме

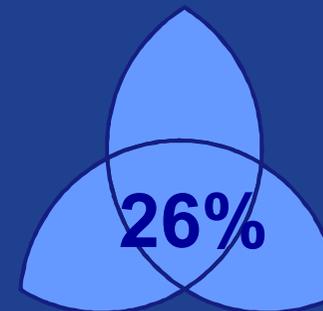
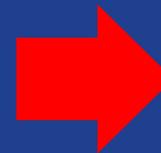
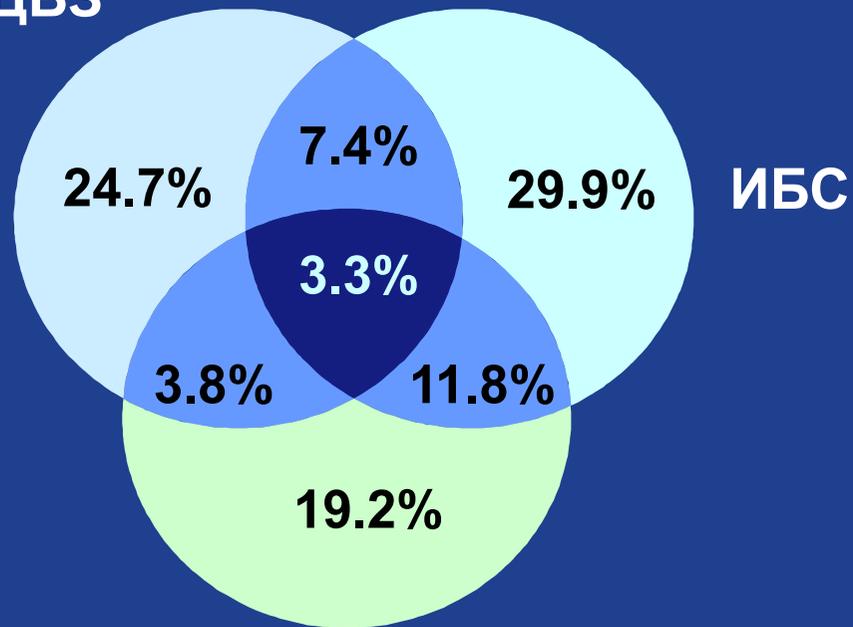


# Клинические проявления атеросклероза

- **Коронарная болезнь сердца**
  - ◆ Стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность (СН), нарушения ритма сердца
- **Цереброваскулярные заболевания**
  - ◆ ТИА, ОНМК
- **Поражение периферических сосудов**
  - ◆ перемежающаяся хромота, гангрена, болезнь зябких ног, боли в ногах, импотенция

# АТЕРОСКЛЕРОЗ - СИСТЕМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

ЦВЗ

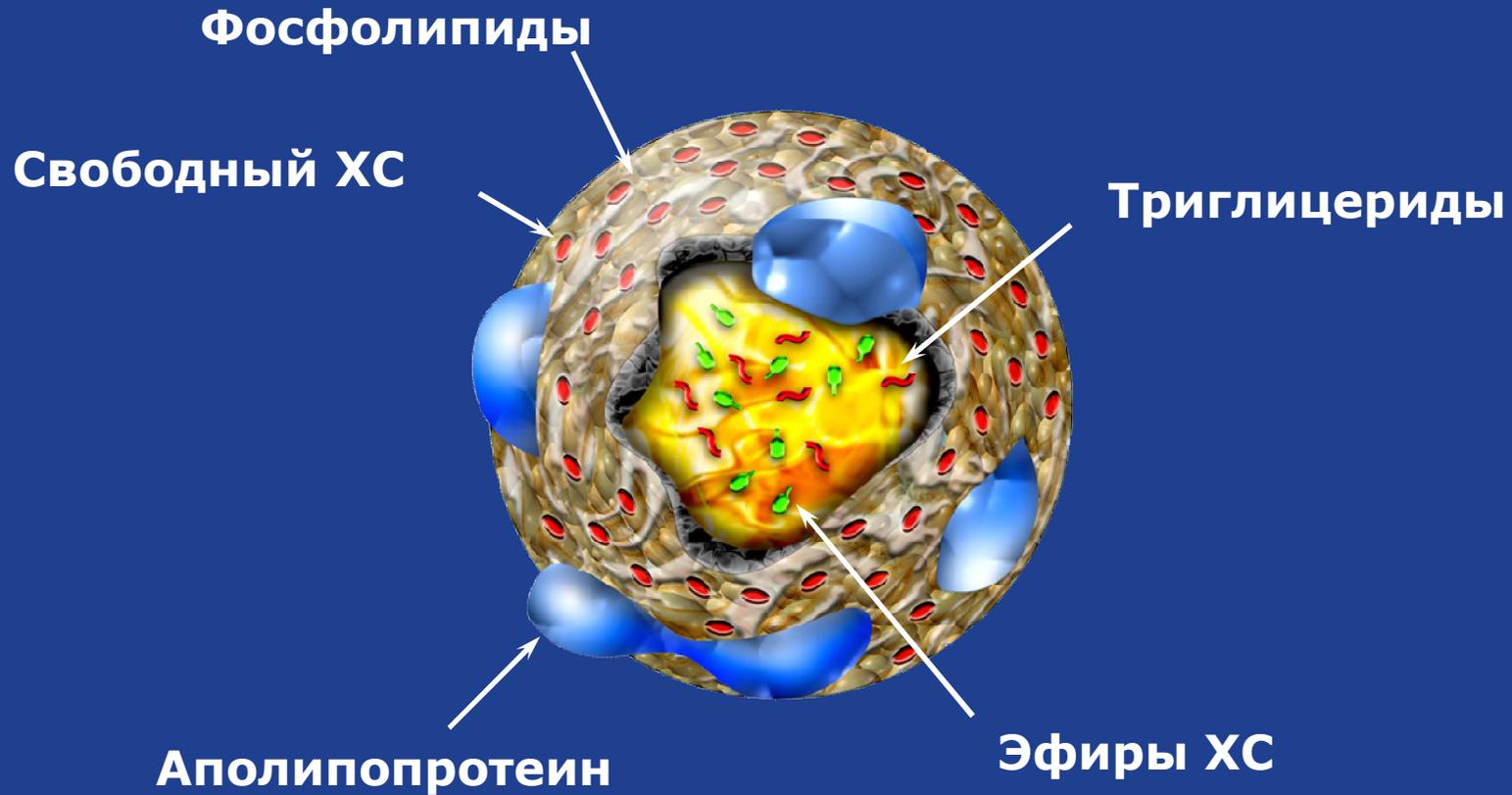


Примерно 26% больных имеют проявления атеротромбоза более чем в 1-м сосудистом бассейне

## **Раздел 3**

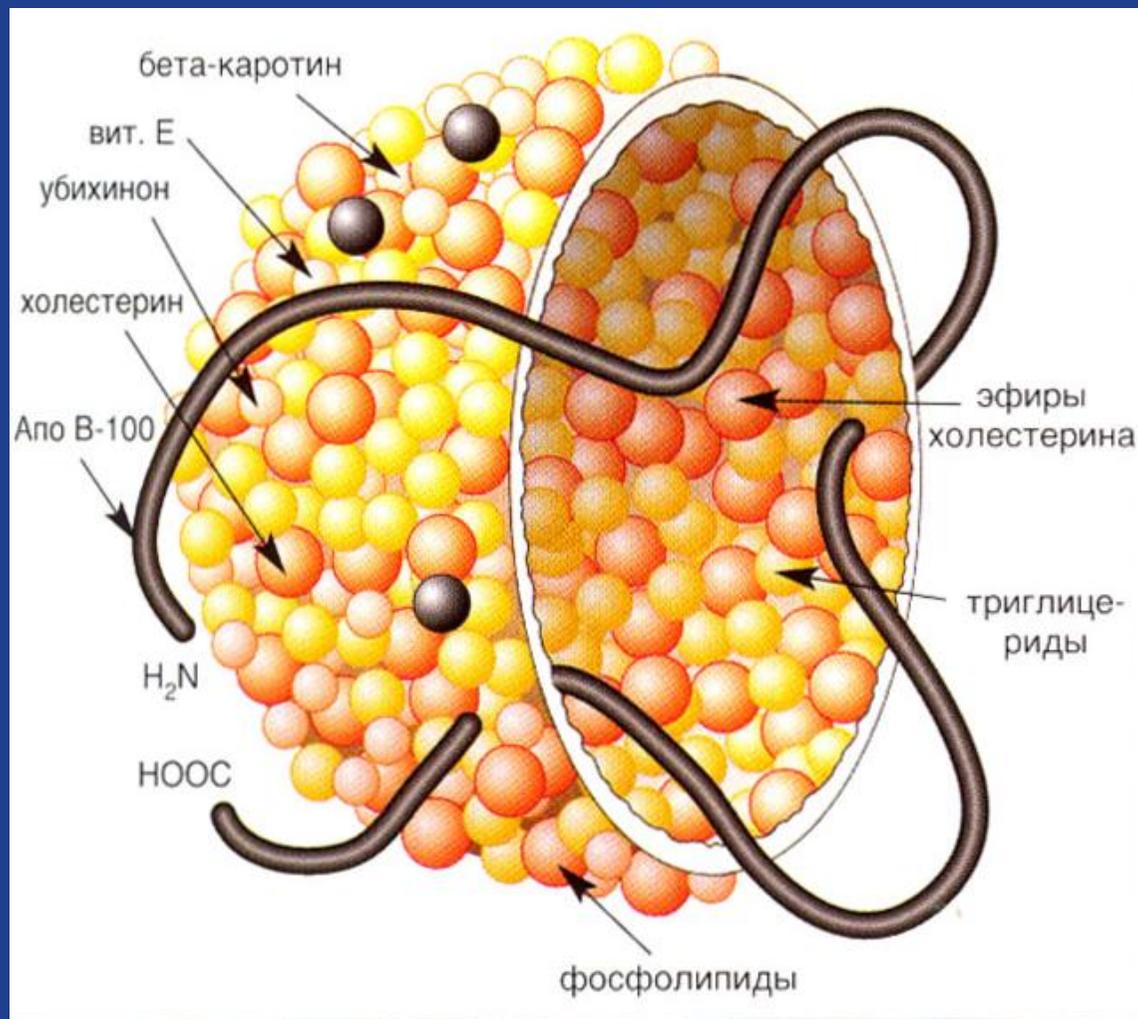
### **Лipopротейды, метаболизм липидов и маркеры воспаления**

# Структура липопротеинов



## Схема строения частицы

липопротеида низкой плотности (ЛПНП) -  
наиболее атерогенного фактора



# Типы липопротеиновых частиц

- **ЛП, богатые триглицеридами**
  - ◆ Хиломикроны
  - ◆ ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП)
- **ЛП, богатые холестерином**
  - ◆ ЛП низкой плотности (ЛПНП)
  - ◆ ЛП высокой плотности (ЛПВП)

# Хиломикроны и ЛПОНП

- Хиломикроны значительно больше ЛПОНП по размеру
- Хиломикроны содержат больше ТГ, чем ЛПОНП
- Они имеют на поверхности следующие аполипопротеиды (АЛП):
  - ◆ В-АЛП (В100 – ЛПОНП; В48 – хиломикроны)
  - ◆ С-АЛП (СII и СIII)
  - ◆ А-АЛП (А-I и А-II)
  - ◆ ApoE

# Холестерин ЛПНП

- **Значительная ассоциация с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми событиями**
- **10% повышение приводит к около 20% повышению риска ИБС**
- **Большинство сывороточного ХС обнаруживается в частицах ЛПНП**
- **Маленькие плотные ЛПНП более атерогенны, чем большие, менее плотные частицы**
- **Риск, ассоциированный с ХС-ЛПНП потенцируется другими факторами:**
  - ◆ **Низкий уровень ХС-ЛПВП**
  - ◆ **Курение**
  - ◆ **Гипертензия**
  - ◆ **Диабет и метаболический синдром**

# Холестерин ЛПВП

- ХС-ЛПВП обладает протективным эффектом в отношении атеросклероза и ИБС
- Эпидемиологические исследования показывают, что снижение уровня ХС-ЛПВП повышает риск атеросклероза и ИБС
  - ◆ Низкий уровень ( $<40 \text{ mg/dL}$ ,  $1 \text{ mmol/L}$ ) - Δ риск
- ХС-ЛПВП имеет тенденцию к снижению при повышении уровня ТГ
- ХС-ЛПВП снижается при курении, ожирении и гиподинамии
- ApoA-I – основной АЛП ЛПВП, повышение уровня которого связано со снижением риска ССЗ

# Триглицериды

- Ассоциированы с повышенным риском ИБС и СС-событий
- Связь с повышенным риском ИБС является сложной
  - ◆ Прямой эффект маленьких ЛП, богатых ТГ и/или
  - ◆ Связь с:
    - **низкий уровень ЛПВП**
    - **высокоатерогенные формы ХС-ЛПНП**
    - **гиперинсулинемия/инсулинорезистентность**
    - **прокоагуляция**
    - **гипертензия**
    - **абдоминальное ожирение**

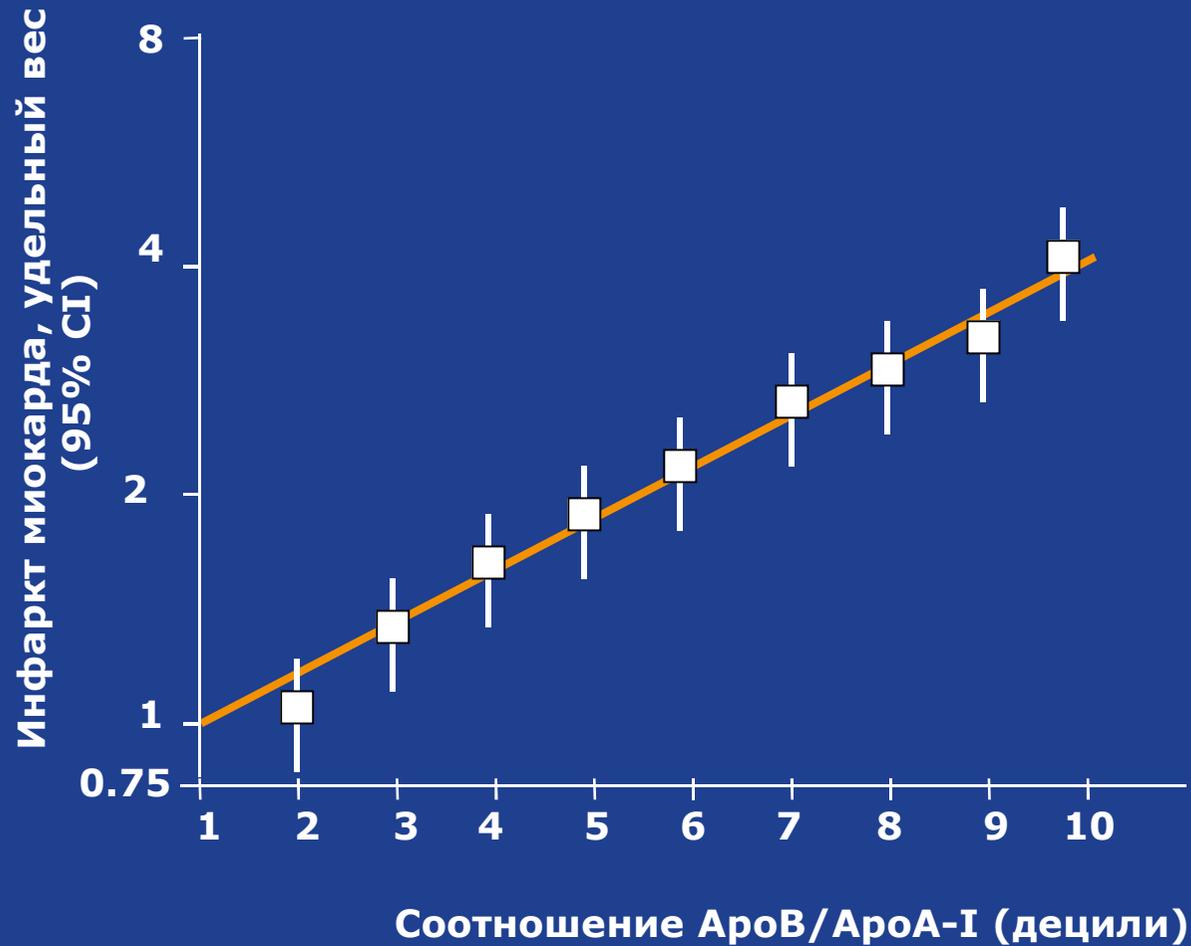
# Аполипопротеины

- Белковое содержимое ЛП
- Уровень ApoB используется для оценки количества частиц ЛПНП и повышенного риска ССЗ
- ApoA-I – основной аполипопротеин ЛПВП и связан со снижением риска ССЗ
- Функции аполипопротеинов:
  - ◆ обеспечение транспорта липидов
  - ◆ активация трех ферментов метаболизма липидов
    - лецитин-холестерин ацилтрансферазы (ЛХАТ)
    - липопротеинлипазы (ЛПЛ)
    - печеночной триглицерид-липазы (ПТГЛ)
  - ◆ обеспечивают связь с клеточными рецепторами

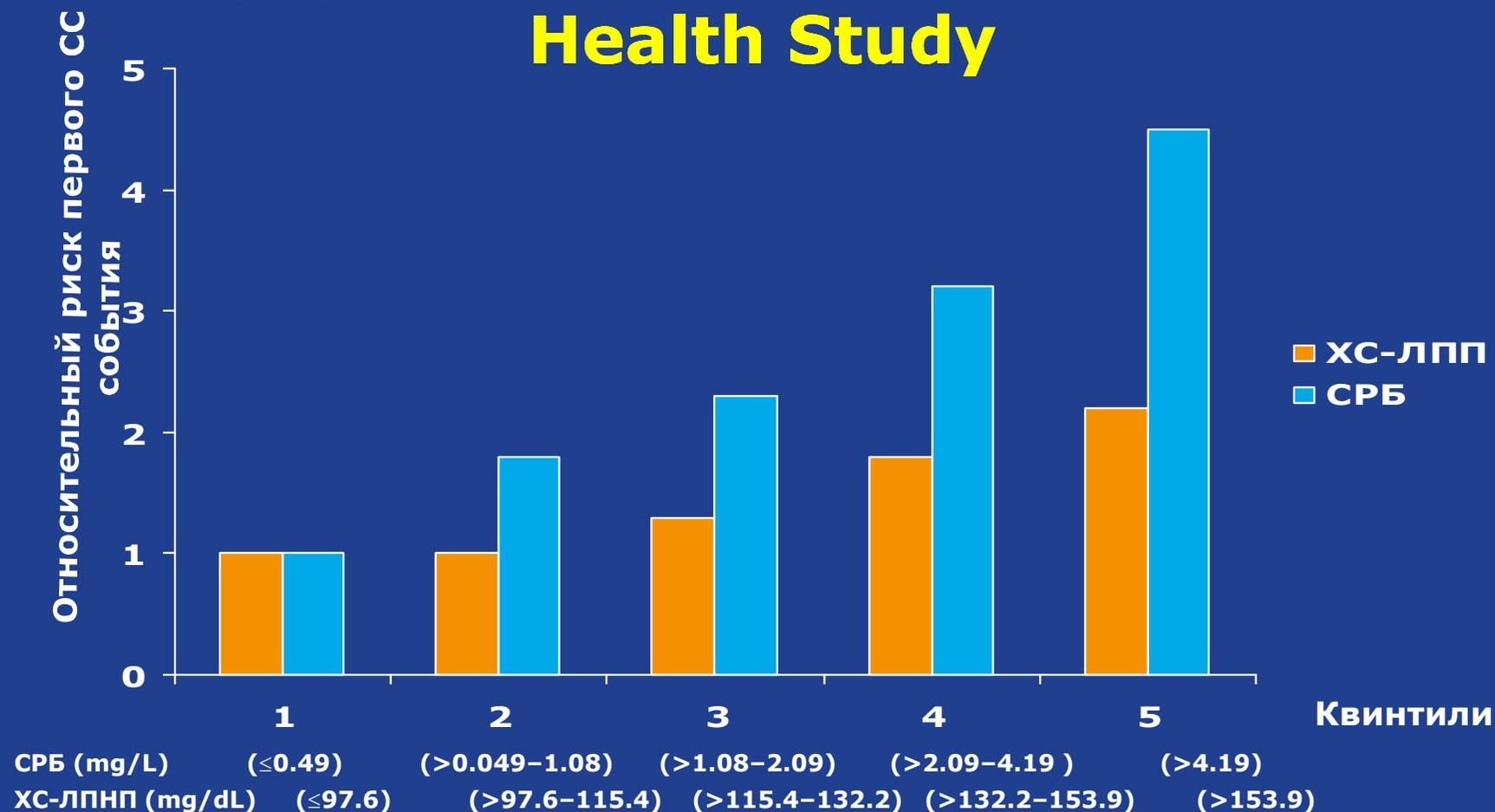
# АpoB, АpoA-I и АpoB/АpoA-I как предикторы риска: AMORIS

- **Цель:** определить взаимосвязь между уровнем АpoB, АpoA-I и и других липидов и смертности от ИМ
- Оценено 175,553 лиц
- Наблюдение в течение около 65 месяцев
- **Выводы:**
  - ◆ АpoB, АpoA-I и соотношение АpoB/АpoA-I имеют большее предиктивное значение, чем ТГ, ОХС и ХС-ЛПНП
  - ◆ Оценка АpoB и АpoA-I лучше, чем ХС-ЛПНП при любых уровнях ХС-ЛПНП, но особенно ценна у пациентов с нормальным/низким уровнем ХС-ЛПНП
  - ◆ АpoB и АpoA-I помогают в выявлении пациентов с метаболическим синдромом

# Соотношение ApoB/ApoA-I как предиктор риска: INTERHEART

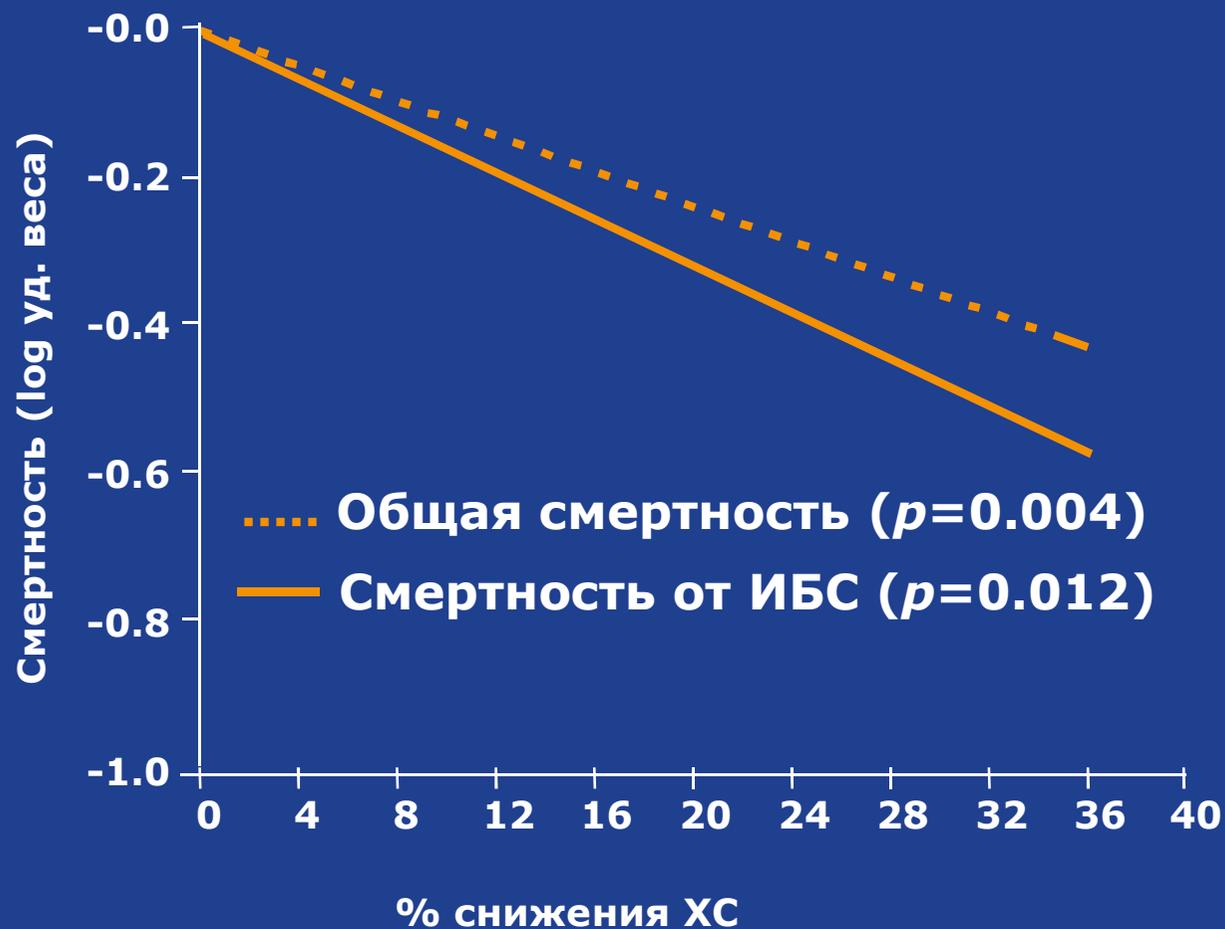


# СРБ – серьезный предиктор будущих СС событий: Women's Health Study

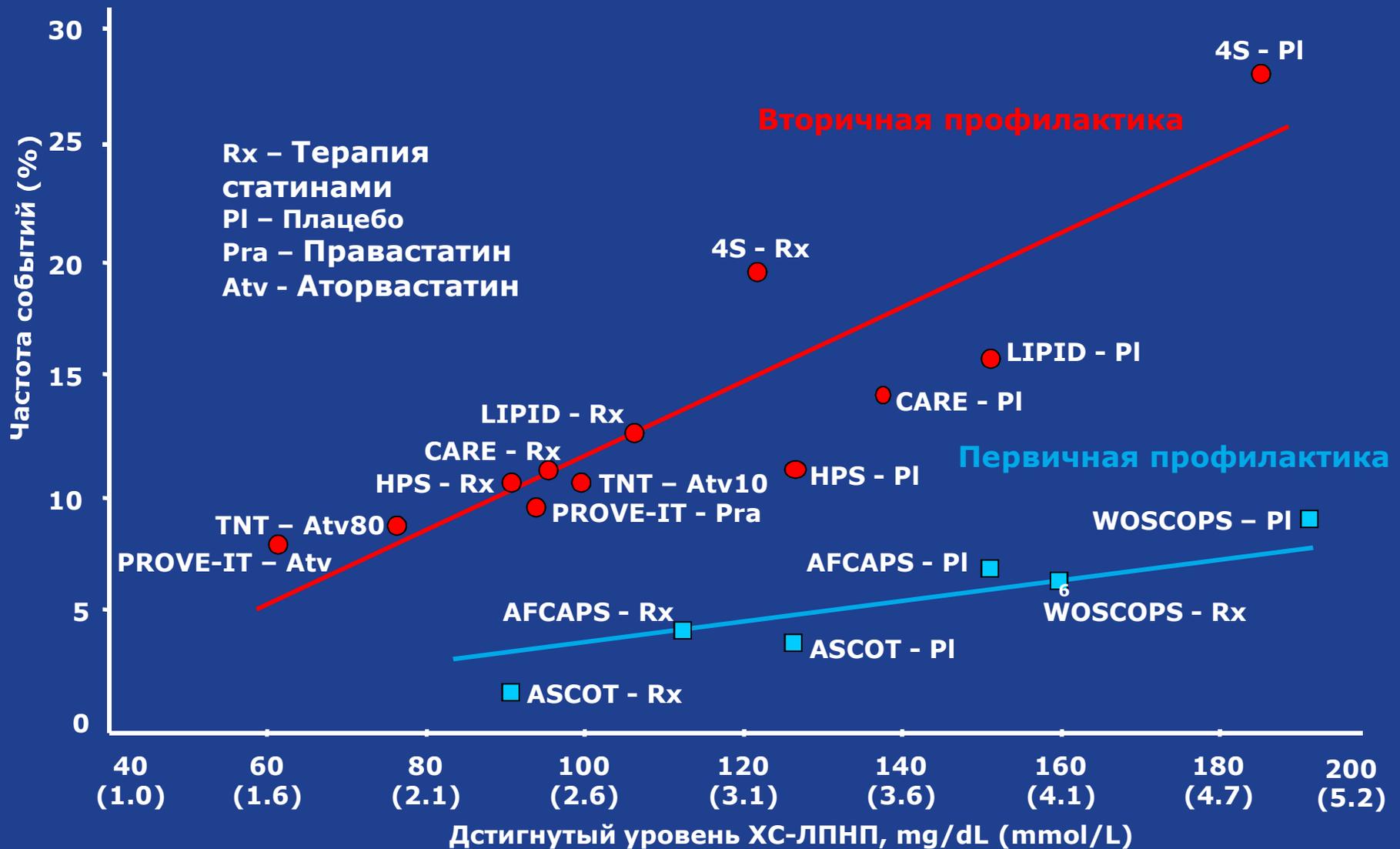


# Преимущества снижения ХС

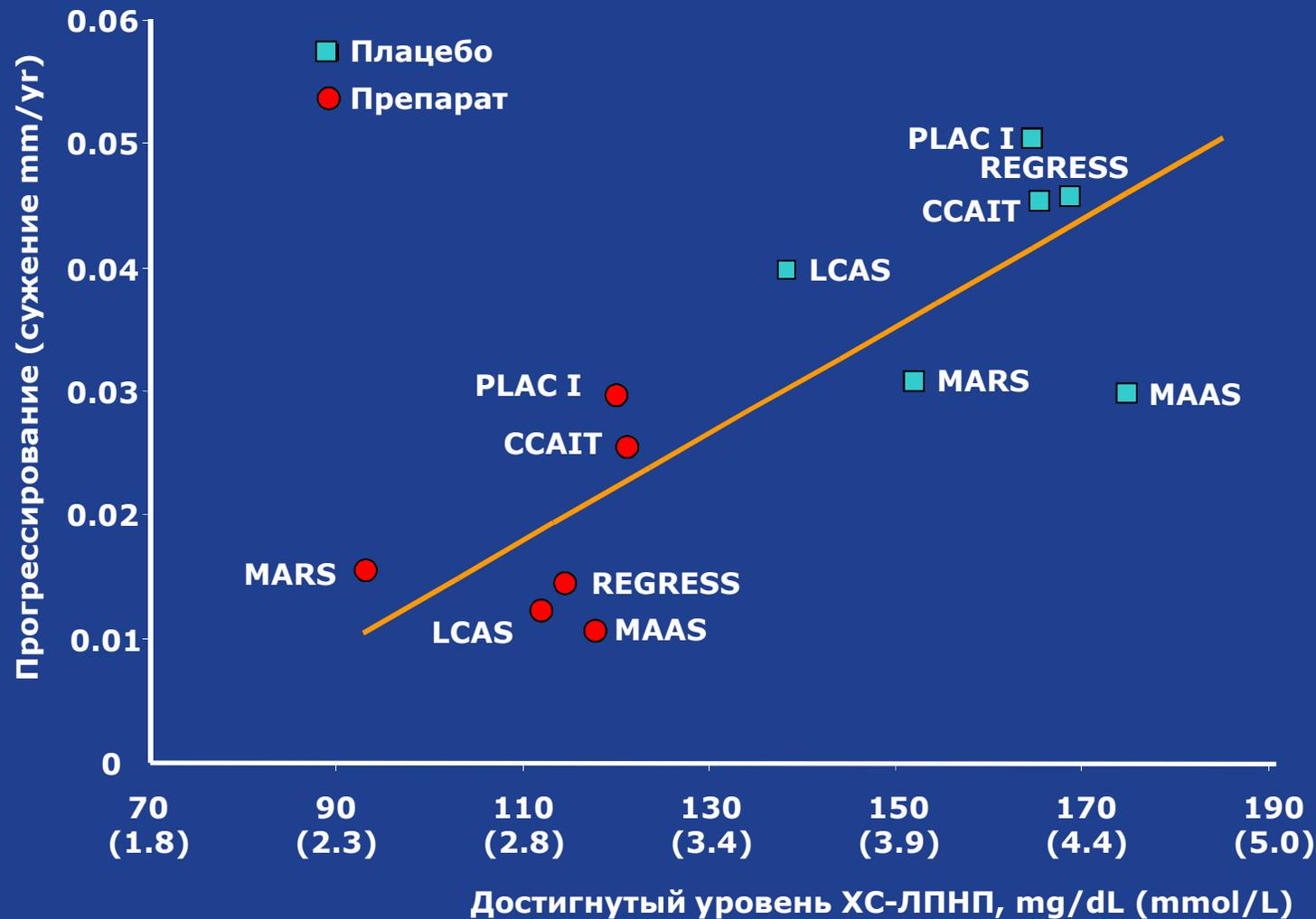
Мета-анализ 38 первичных и вторичных исследований



# Ниже - лучше? Взаимосвязь между ХС-ЛПНП и частотой СС событий



# Снижение ХС-ЛПНП статинами снижает прогрессирование артериального стеноза



# Взаимосвязь между изменением уровня ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП и риском ИБС

**1% снижение  
ХС-ЛПНП  
снижает риск  
ИБС на  
1%**

**1% повышение  
ХС-ЛПВП снижает  
риск ИБС на 3%**

# Многие пациенты не смогли достичь целевого уровня ХС-ЛПНП НСЕР АТР II при гиполипидемической терапии: L-TAP



# Многие пациенты не достигли Европейского целевого уровня ОХС: EUROASPIRE II



\*АКШ, ЧТКА, ИМ или ишемия, \*\* ОХС<5 mmol/L (190 mg/dL)

# Даже при титрации дозы многие пациенты не могут достичь целевого уровня: ACCESS



На 54-ю неделю, n=2543 пациентов с ИБС

# Европейские рекомендации 2003: Контроль уровня липидов у асимптомных индивидов

Оценить общий риск ССЗ и  
риск фатальных СС событий на 10 лет,  
используя таблицу баллов

**Общий риск ССЗ <5%**  
**ОХС  $\geq 5$  mmol/L (190 mg/dL)**

Модификация образа жизни  
Цель: ОХС <5 mmol/L (190 mg/dL)  
ХС-ЛПНП <3.0 mmol/L (115 mg/dL)  
Наблюдение с интервалом 5 лет

**ОХС <5 mmol/L (190 mg/dL)**  
**и ХС-ЛПНП <3.0 mmol/L (115 mg/dL)**  
ЗОЖ, ежегодный осмотр.  
Если общий риск остается  $\geq 5\%$ ,  
решить вопрос о медикаментозном  
снижении ОХС <4.5 mmol/L  
(175 mg/dL) и ХС-ЛПНП to  
<2.5 mmol/L (100 mg/dL)

**Общий риск ССЗ  $\geq 5\%$**   
**ОХС  $\geq 5$  mmol/L (190 mg/dL)**

Липидограмма натощак,  
модификация образа жизни,  
повторная липидограмма  
через 3 месяца

**ОХС  $\geq 5$  mmol/L (190 mg/dL) или**  
**ХС-ЛПНП  $\geq 3$  mmol/L (115 mg/dL)**  
ЗОЖ + начало  
медикаментозной терапии

# Рекомендации NCEP АТР III

Пациенты с	Начинать МОЖ* если ХС-ЛПНП	Медикаментозная терапия если ХС-ЛПНП	Целевой уровень ХС-ЛПНП
0–1 факторов риска	$\geq 160 \text{ mg/dL}^\dagger$	$\geq 190 \text{ mg/dL}$ (160–189 mg/dL: возможно медикаментозно)	$< 160 \text{ mg/dL}^\dagger$
$\geq 2$ факторов риска (10-летний риск $\leq 20\%$ )	$\geq 130 \text{ mg/dL}^\dagger$	10-yr risk 10–20%: $\geq 130 \text{ mg/dL}$  10-yr risk $< 10\%$ : $\geq 160 \text{ mg/dL}$	$< 130 \text{ mg/dL}^\dagger$
ИБС и эквиваленты риска ИБС (10-летний риск $> 20\%$ )	$\geq 100 \text{ mg/dL}^\dagger$	$\geq 130 \text{ mg/dL}$ (100–129 mg/dL: возможно медикаментозно)	$< 100 \text{ mg/dL}^\dagger$

<sup>†</sup> 100 mg/dL = 2.6 mmol/L; 130 mg/dL = 3.4 mmol/L; 160 mg/dL = 4.1 mmol/L; 190 mg/dL = 5 mmol/L

\* :

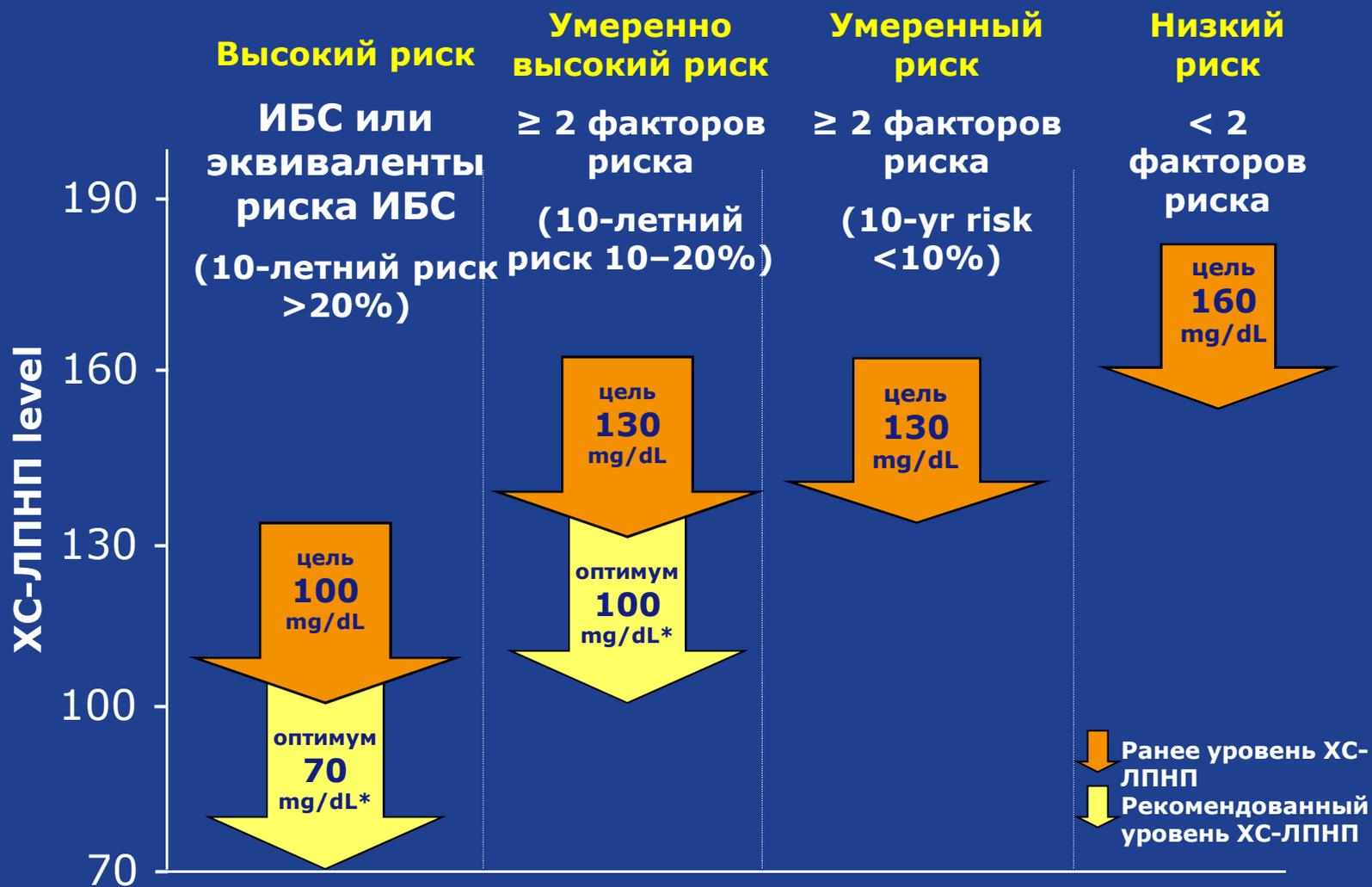
# NCEP ATP III: целевые уровни ХС-ЛПНП



100 mg/dL = 2.6 mmol/L; 130 mg/dL = 3.4 mmol/L; 160 mg/dL = 4.1 mmol/L

# НСЕР АТР III: целевые уровни ХС-ЛПНП

(Рекомендованные модификации 2004)



\*Therapeutic option

70 mg/dL = 1.8 mmol/L; 100 mg/dL = 2.6 mmol/L; 130 mg/dL = 3.4 mmol/L;  
160 mg/dL = 4.1 mmol/L

## **Раздел 5**

# **Липид-корректирующая терапия и статины**

# ПРАВИЛО 5 – 4 – 3 – 2 – 1 у больных ИБС

- **Общий холестерин**
  - **Индекс атерогенности (ОХ/ЛПВП)**
  - **Холестерин ЛПНП**
  - **Триглицериды**
  - **Холестерин ЛПВП**
- **менее 5,0 ммоль/л**
  - **менее 4,0**
  - **менее 3,0 ммоль/л**
  - **менее 2,0 ммоль/л**
  - **более 1,0 ммоль/л**

(European Heart Journal, 1998; 19. 1434-1503)

## **Целевой уровень при вторичной профилактике**

**общего ХС < 4.5 ммоль/л (175 мг/дл)**

**ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл)**

## **Целевой уровень в популяции**

**общего ХС < 5,0 ммоль/л (190 мг/дл)**

**ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)**

# Целевой уровень для триглицеридов и ХС ЛПВП не установлен

СС риск повышен если:

ТГ > 1.7 ммоль/л (150 мг/дл)

ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) **М**

< 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) **Ж**

# Эффекты гиполипидемической терапии на уровень липидов

Терапия	ОХС	лПНП	лПВП	ТГ	Переносимость
Секвестранты желчных к-т	↓20%	↓15–30%	↑3–5%	Не влияет или ↑	Плохая
Никотиновая к-та	↓25%	↓25%	↑15–30%	↓20–50%	Плохая-средняя
Фибраты	↓15%	↓5–15%	↑20%	20–50%	Хорошая
Пробукол	↓25%	↓10–15%	↓20–30%	Не влияет	Удовлетв.
Статины*	↓19–37%	↓25–50%	↑4–12%	Down ↓14–29%	Хорошая
EzetіИМbe	-	↓18%	↑1%	Down ↓8%	Хорошая

\*40 мг/сут аторвастатина, симвастатина, правастатина и флувастатина.

# Выбор гиполипидемических препаратов и комбинированная терапия в зависимости от вида ГЛП

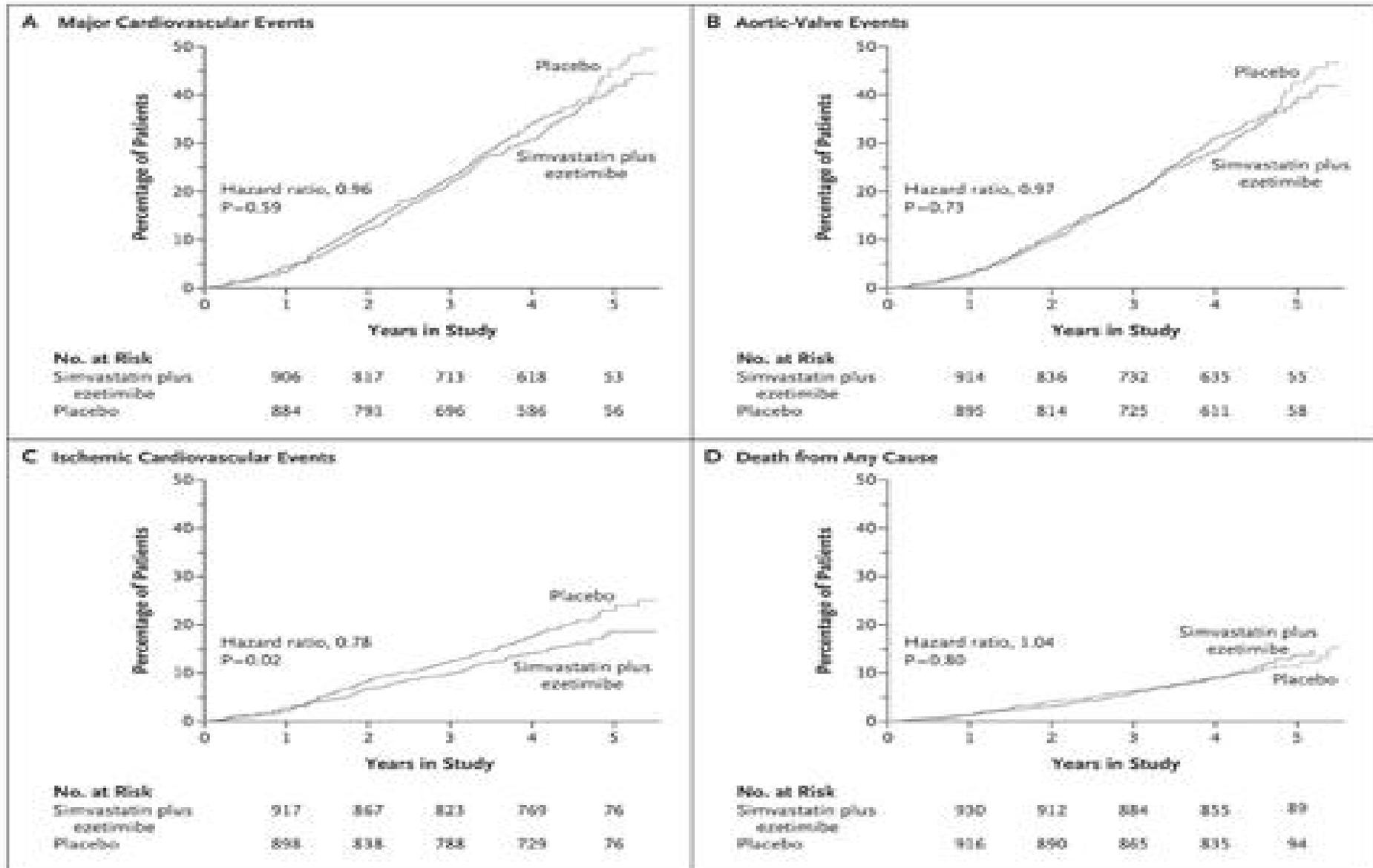
ГЛП	Препараты первого ряда	Препараты второго ряда	Комбинации препаратов
ГХС	Статины	Фибраты, Эзетимиб, Эндурацин	Статин+эзетимиб Статин+фибрат*
Комбинированная ГЛП (ХС↑, ТГ↑)	Статины, фибраты	Эндурацин	Статин+фибрат Статин+эндурацин† Фибрат+эндурацин‡
ГТГ	Фибраты, эндурацин	Статины	Фибрат+Статин Фибрат+Эндурацин

Примечание: \* Комбинация статинов с фибратами повышает риск миопатии. Комбинация статинов с эндурацином повышает риск миопатии и печеночной недостаточности. † Комбинация фибрата и эндурацина может вызвать выраженное нарушение печеночной функции.

MedDRA system organ class	Ezetimibe only (n= 29)	AEGR-733 only (n =28)	P value for AEGR-733 vs ezetimibe	AEGR-733 plus ezetimibe (n =28)	P value for AEGR-733 plus ezetimibe vs ezetimibe
Transaminase elevation	0	9 (32%)	0.001	9 (32%) <sup>a</sup>	0.001
Any adverse event	16 (55.2%)	24 (85.7%)	0.018	24 (85.7%)	0.018
GI disorders	11 (37.9%)	18 (64.3%)	NS	12 (42.9%)	NS
Infections <sup>b</sup>	4 (13.8%)	3 (10.7%)	NS	8 (28.6%)	NS
Musculoskeletal	4 (13.8%)	1 (3.6%)	NS	3 (10.7%)	NS
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (3.4%)	1 (3.6%)	NS	3 (10.7%)	NS
General disorders <sup>c</sup>	1 (3.4%)	1 (3.6%)	NS	2 (7.1%)	NS
Nervous system disorders	3 (10.3%)	1 (3.6%)	NS	0	NS
Injury	0	2 (7.1%)	NS	1 (3.6%)	NS
Cardiac	0	2 (7.1%)	NS	0	NS
Skin & subcutaneous tissue disorders	1 (3.4%)	0	NS	1 (3.6%)	NS
Psychiatric disorders	0	0	NS	1 (3.6%)	NS
Renal and urinary disorders	0	1 (3.6%)	NS	0	NS
Vascular disorders	0	1 (3.6%)	NS	0	NS
Mean (SD) GSRS (1-7)					
Diarrhea	1.1±0.2	1.9±1.2	-	1.5±1.3	-
Indigestion	1.5±0.7	1.9±1.3	-	1.4±0.6	-
Constipation	1.3±0.5	1.8±1.0 <sup>d</sup>	-	1.2±0.4	-
Abdominal pain	1.3±0.5	1.5±0.8	-	1.3±0.3	-
Discontinuations due to adverse events					
Any	4 (13.8%) <sup>a</sup>	9 (32.1%)	NS	4 (14.3%) <sup>e</sup>	NS
GI	2	2	NS	1	NS
Transaminase elevation	0	6	NS	3	NS
Creatinine elevation	1	0	NS	0	NS
Musculoskeletal	1	0	NS	1	NS
Nervous system	1	0	NS	0	NS
Vascular	0	1	NS	0	NS

<sup>a</sup>One participant had two adverse events—nausea (listed under GI disorders) and dizziness (listed under nervous system disorders)—identified as leading to study drug discontinuation. <sup>b</sup>Includes any infection. <sup>c</sup>Includes chest pain, fatigue, and pyrexia. Cardiac disorders were a myocardial infarction and bradycardia. The only vascular event was deep vein thrombosis. The only injury was accidental thermal skin burn. <sup>d</sup>P=0.007. <sup>e</sup>One participant had two adverse events—diarrhea (listed under GI disorders) and cramps (listed under musculoskeletal)—identified as leading to discontinuation. Abbreviations: GI, gastrointestinal;

# Исследование SEAS



**Table 3. Adverse Events (Safety Population).\***

Event	Placebo	Simvastatin plus	P Value†
	(N=929)	Ezetimibe (N=943)	
	<i>no./total no. (%)</i>		
<b>Clinical</b>			
Any event	852 (91.7)	854 (90.6)	
Any serious event‡	463 (49.8)	468 (49.6)	
Incident cancer§	70 (7.5)	105 (11.1)	0.01
Recurrent cancer	5 (0.5)	3 (0.3)	
New cancer	65 (7.0)	102 (10.8)¶	0.01
New cancer after ezetimibe	65 (7.0)	101 (10.7)	0.01
Event attributed to study treatment			
Any	110 (11.8)	134 (14.2)	
Serious	3 (0.3)	5 (0.5)	
Event resulting in permanent discontinuation of study treatment			
Any	122 (13.1)	144 (15.3)	
Attributed to treatment	29 (3.1)	46 (4.9)	
Serious event resulting in permanent discontinuation of study treatment			
Any	79 (8.5)	77 (8.2)	
Attributed to treatment	1 (0.1)	2 (0.2)	
Musculoskeletal condition	181 (19.5)	165 (17.5)	0.28
Hepatitis	6 (0.6)	5 (0.5)	0.77
Gastrointestinal condition	281 (30.2)	308 (32.7)	0.27
Gallbladder-related condition	11 (1.2)	10 (1.1)	0.83
Allergic reaction or rash	102 (11.0)	104 (11.0)	1.00
<b>Laboratory findings</b>			
Creatine kinase			
>10 times ULN without muscle-related symptoms	2/915 (0.2)	2/925 (0.2)	1.00
>10 times ULN with muscle-related symptoms	0	0	NA
>10 times ULN with muscle-related symptoms and drug relationship	0	0	NA
Liver enzymes			
Alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase ≥3 times ULN (consecutive)**	5/915 (0.5)	16/925 (1.7)	0.03

\* Listed are the numbers of patients who had at least one event (or elevated value) during the study period, with each event counted only once within a category. Patients could have more than one event in different categories. The denominators are the numbers of patients who received at least one dose of study drug or placebo. One patient who underwent randomization was not included in the safety analyses because he did not receive study drug or placebo. NA denotes not applicable, and ULN upper limit of the normal range.

† P values were not calculated for comparisons between small numbers and for those for which there was no a priori hypothesis, with the exception of cancer.

‡ Serious adverse events included fatal or life-threatening conditions, those resulting in hospitalization or persistent disability, cancer, and any drug overdose.

§ This category includes 11 patients who received placebo and were therefore not reported as cancer events.

¶ This number includes one patient who received placebo and was therefore not reported as cancer event. Events attributed to study treatment were reported only for patients who received study drug or placebo.

\*\* This category includes patients with values ≥3 times ULN at the single last visit, or at least one visit with values ≥3 times ULN measured more than 2 days after the last visit.

**Anne B. Rossebø, M.D., et al. NEMJ, Vol 359:1343-1356, 25.09.2008**

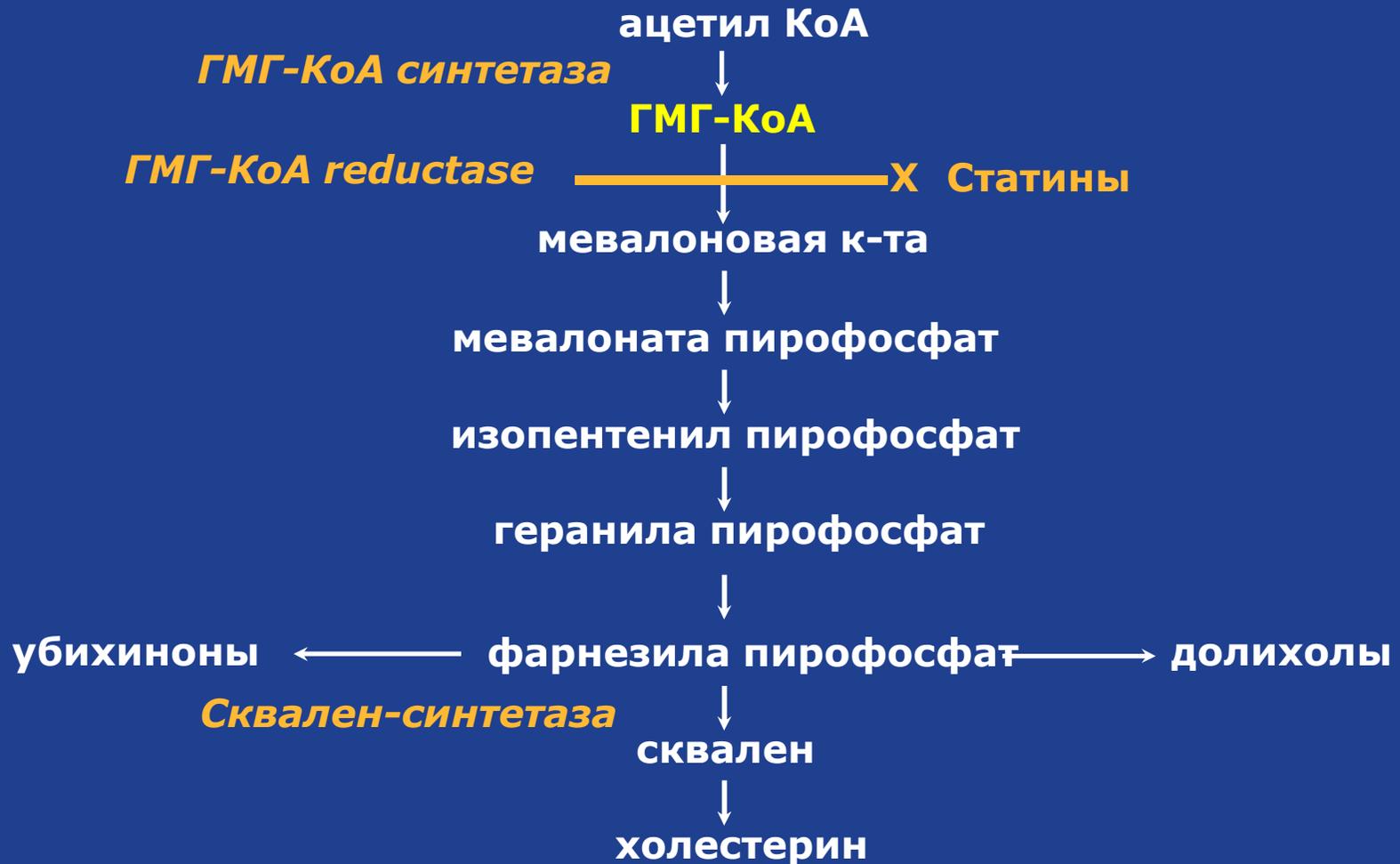
# Действие статинов на уровень липидов

Статин	% снижения ХС-ЛПНП	% повышения ХС-ЛПВП	% снижения ТГ
rosuvastatin (10 mg)	-52	+14	-10
atorvastatin (10 mg)	-39	+6	-19
simvastatin (20 mg)	-33	+8	-19
pravastatin (20 mg)	-32	+2	-11
fluvastatin (20 mg)	-22	+3	-12

# Основные эффекты статинов

- **Действие на уровень липидов:**
  - ◆ **Снижение ХС-ЛПНП, ОХС и ТГ**
  - ◆ **Повышение ХС-ЛПВП**
- **Плеотропные эффекты:**
  - ◆ **Улучшают или восстанавливают эндотелиальную функцию**
  - ◆ **Увеличивают стабильность атеросклеротической бляшки**
  - ◆ **Снижают оксидативного стресса**
  - ◆ **Уменьшают сосудистое воспаление**
  - ◆ **Антитромботический эффект**

# Механизм действия статинов: Путь синтеза ХС



# Фармакокинетика статинов

Статин	Метаболи- зируется CYP450	Связывание белками (%)	Липо- фильность	Период полураспада (час.)
rosuvastatin	минимально	~90%	Нет	~19
atorvastatin	Да	>98%	Да	~15
simvastatin	Да	95–8%	Да	~3
pravastatin	Нет	~50%	Нет	~2
fluvastatin	Да	>98%	Промежуточн.*	~3

\* промежуточное положение между гидрофильностью и липофильностью

## FDA-approved statins

**Lovastatin (Mevacor)**

**MSD**

**August 1987**

**Simvastatin (Zocor)**

**MSD**

**December 1991**

**Pravastatin (Pravachol,  
Lipostat)**

**BMS**

**October 1991**

**Fluvastatin (Lescol)**

**Norvatis**

**December 1993**

**Atorvastatin (Sortis, Lipitor)**

**Parke-Davis**

**December 1996**

~~**Cerivastatin (Lipobay,  
Baychol)**~~

~~**Bayer**~~

~~**June 1997**~~

**Rosuvastatin (Crestor)**

**AstraZeneca**

**August 2003**

# Классификация статинов по химическому строению

<b>Характеристика</b>	<b>Статин</b>
<b>«Природные» статины</b>	<b>Ловастатин, Симвастатин, Правастатин</b>
<b>Синтетические статины</b>	<b>Флувастатин, Аторвастатин, Розувастатин, Питайвастатин</b>
<b>Пролекарства</b>	<b>Ловастатин, Симвастатин</b>
<b>Поступают в организм в активной форме</b>	<b>Правастатин, Флувастатин, Аторвастатин, Розувастатин, Питайвастатин</b>

# Ингибиторы ГМК-КоА редуктазы

Генерация	Торговое название в России	Фирма-производитель, страна	Суточные дозы*
Первая:			
ловастатин	Мевакор	MSD, США	10–80 мг
симвастатин	Зокор	MSD, США	10–80 мг
правастатин	Липостат	BMS, США	10–40 мг
Вторая:			
флувастатин	Лескол	Novartis, Швейцария	20–80 мг
Третья:			
аторвастатин	Лескол Эл 80 мг Липримар	Pfizer, США	10–80 мг
Четвертая:			
питавастатин	Не зарегистрирован в РФ	Nissan Chemical, Япония	1–4 мг
розувастатин	Крестор	AstraZeneca, UK	5–40 мг

Примечание. MSD – Merck Sharp & Dohme, Idea; BMS – Bristol-Myers Squibb.

\*Начальная и высшая суточные дозы, разрешенные Food and Drug Administration (FDA), США.

# Каскад терапевтических эффектов СТАТИНОВ

## Первый уровень

**Несколько недель месяцев** Улучшение функции эндотелия, стабилизация атеромы - улучшение перфузии миокарда, уменьшение ишемии, раннее ( через 1 год) расхождение кривых выживания

## Второй уровень

**Через 2 года** Предотвращение образования новых и прогрессирования старых атеросклеротических бляшек, частичный регресс уже существующих

## Третий уровень

**Через 4 года и более** Снижение кардиальной и общей смертности ( на 18-30% ), предотвращение серьезных осложнений : сердечной недостаточности ( на 24-34%), потребности в реваскуляризации

## Четвертый уровень

**Более 4-5лет** Благоприятное влияние на некардиальную патологию, предотвращение развития СД (на 30%), уменьшение риска развития болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, уменьшение остеопороза и частоты переломов костей в 2раза

## Специализированные белки, принимающие участие в фармакокинетике статинов

- Ферменты, осуществляющие реакции I (CYP 3A4, 2C9, 2C8, 2C19, 2D6) и II фазы метаболизма ЛС (изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A1 и 1A3)
- **Гликопротеин-P** – транспортный белок, который препятствует всасыванию ЛС в кишечнике, а при их попадании в системный кровоток предотвращает проникновение через гистогематические барьеры, а также выведение в желчь и мочу
- **Транспортеры органических анионов**, осуществляющие выведение ЛС в желчь – полипептид C, транспортирующий органические анионы (OATP-C), протеин 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2)

# Особенности фармакокинетики различных статинов

Статин	Ферменты биотрансформации						Транспортеры		
	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C8	CYP2C19	CYP2D6	UGT1A1 UGT1A2	P-gp	OATP- C	MRP2
Ловастатин	+++	-	-	-	-	++	++	-	-
Симвастатин	+++	+	-	-	++	++	++	-	-
Флувастатин	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
Правастатин	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++
Аторвастатин	+++	-	-	-	-	++	+++	+++	-
Розувастатин	-	+	-	+	-	-	-	+++	-

## Индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома P-450 и транспортеров ЛС, участвующих в фармакокинетике статинов (1)

Белок	Ингибиторы	Индукторы
Изоферменты цитохрома P-450		
CYP3A4	Азитромицин, дилтиазем, кларитромицин, метронидазол, норфлоксацин, омепразол, хинидин, ранитидин, сок грейпфрута, флуконазол, циметидин, ципрофлоксацин, эритромицин	Барбитураты, витамин E, глюкокортикоиды, рифампин, фенобарбитал
CYP2C9	Амиодарон, диклофенак, <b>ЛОВАСТАТИН</b> , метронидазол, флувастатин, флуканозол, циметидин, эхинацея	Рифампицин, секобарбитал
CYP2C8	Гемифиброзил, кверцетин, омепразол	Рифампицин
CYP2C19	Индометацин, тиклопидин, циметидин	Преднизон, фенобарбитал
CYP2D6	Амиодарон, галоперидол, никотинамид, пропафенон, ранитидин, хинидин, целекоксиб, циметидин	Неизвестно

## Индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома P-450 и транспортеров ЛС, участвующих в фармакокинетике статинов (2)

Белок	Ингибиторы	Индукторы
Транспортеры ЛС		
P-gp	Амиодарон, <b>аторвастатин</b> , верапамил, дипиридамол, карведилол, кетоко-назол, кларитромицин, никардипин, прогестерон, пропафенон, резерпин, спиронолактон, хинидин, циклоспорин, эритромицин	Дексаметазон, морфин, ретиноевая кислота, рифампин, фенотиазин
OATP-C	Рифампицин, циклоспорин	Фруктовые соки: апельсиновый, грейпфрутовый, яблочный
MRP-2	Пробеницид	Неизвестно

## Лекарственные взаимодействия, опосредованных изменением активности цитохрома CYP3A4

### Субстраты

Биодоступность < 10%	Ловастатин, Симвастатин
Биодоступность 10-30%	Аторвастатин, Розувастатин
Биодоступность 30-70%	Амиодарон, лозартан, дилтиазем, нифедипин
Биодоступность > 70%	Амлодипин, хинидин

### Индукторы

Карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин

### Ингибиторы

Амиодарон, кларитромицин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кетоконазол

## Участники лекарственных взаимо-действий, опосредованных изменением активности гликопротеина Р

### Субстраты

Амиодарон, противоопухолевые препараты,  
**ЛОВАСТАТИН**, хинидин, телмисартан, верапамил,  
циклоспорин, дигоксин, дилтиазем, эритромицин,  
ингибиторы ВИЧ-протеазы, лоперамид

### Индукторы

Дексаметазон, рифампицин, трава зверобоя

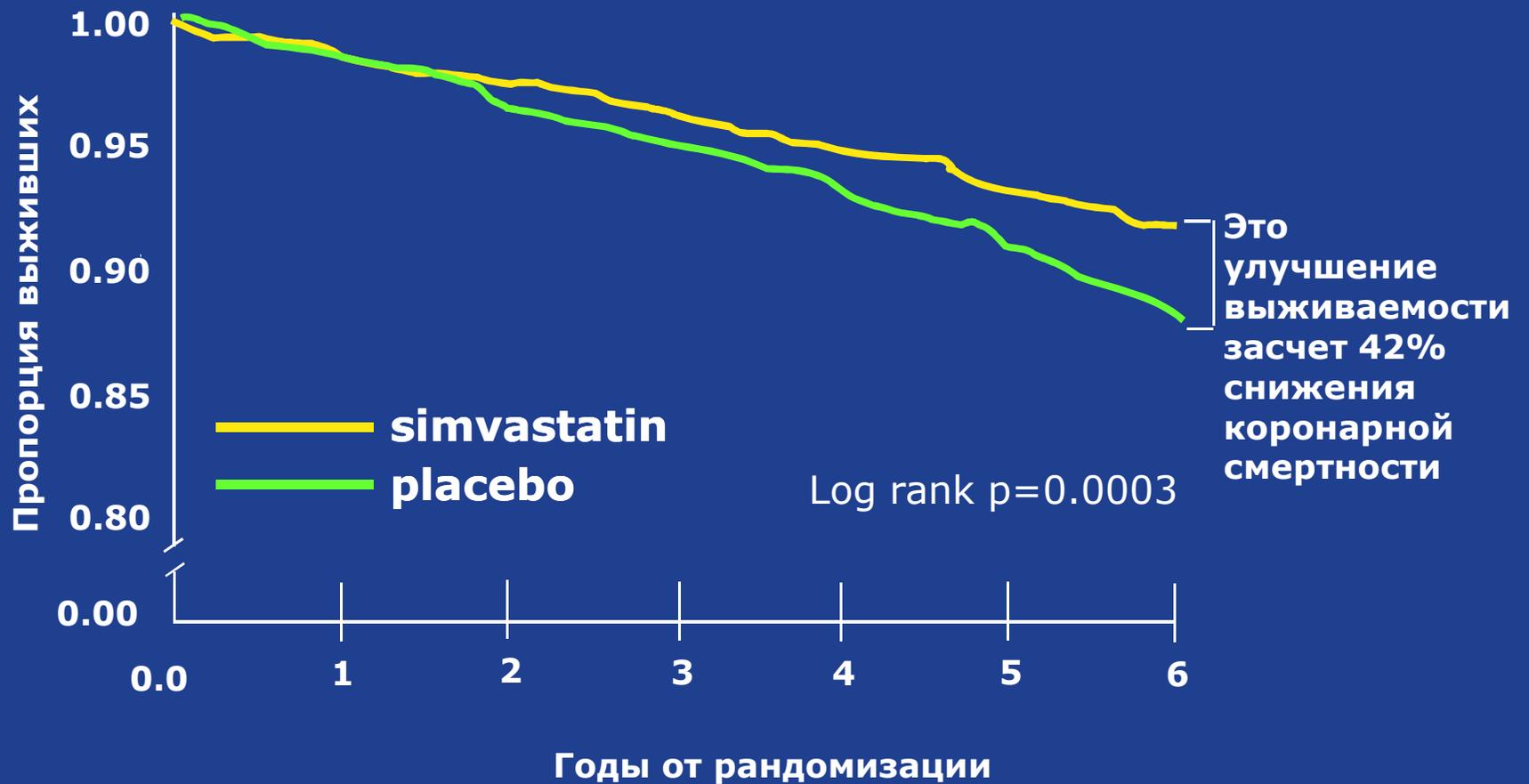
### Ингибиторы

Амиодарон, кларитромицин, эритромицин,  
циклоспорин, итраконазол, кетоконазол, хинидин

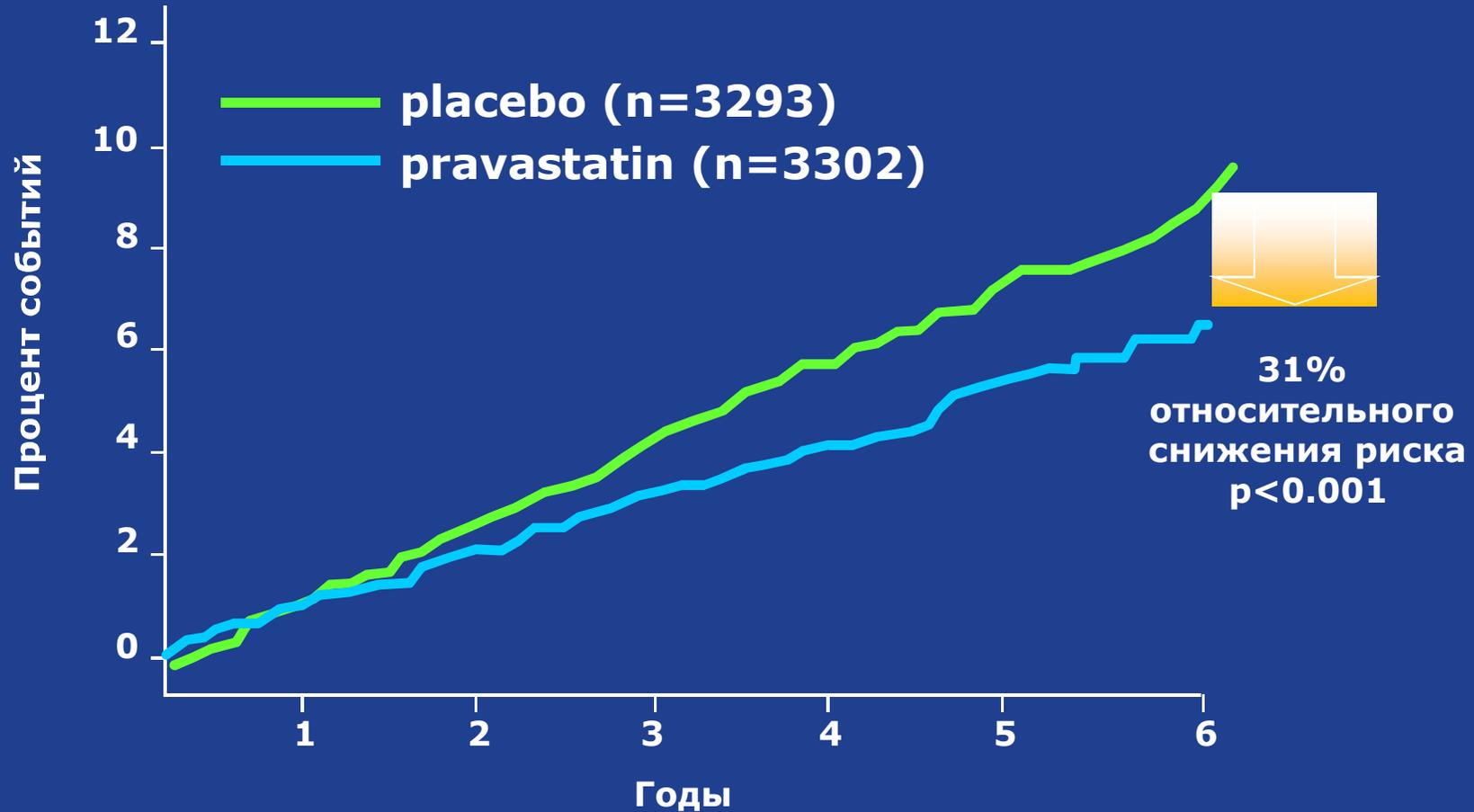
## **Раздел 6**

### **Ключевые исследования статинов**

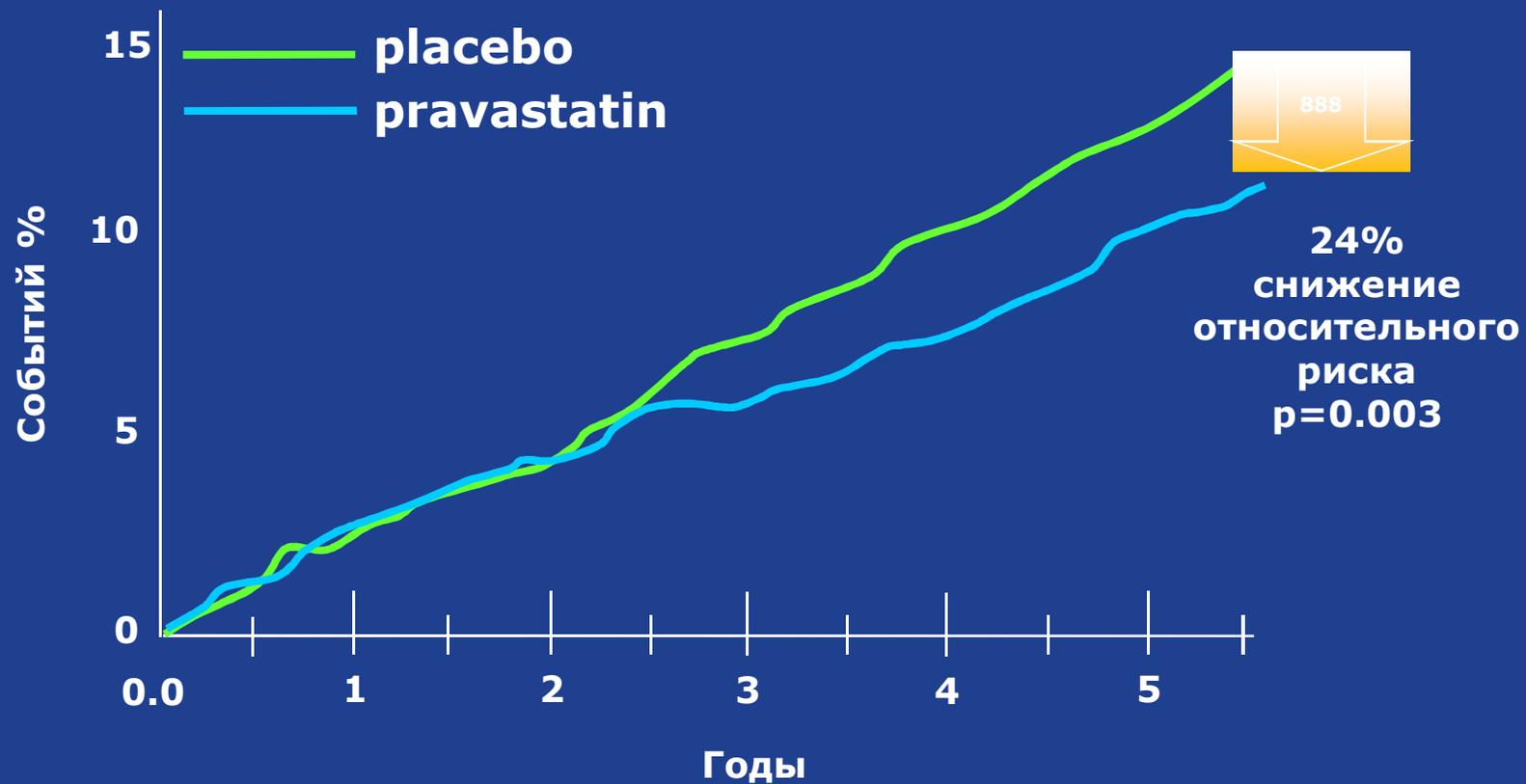
# Общая смертность: 4S



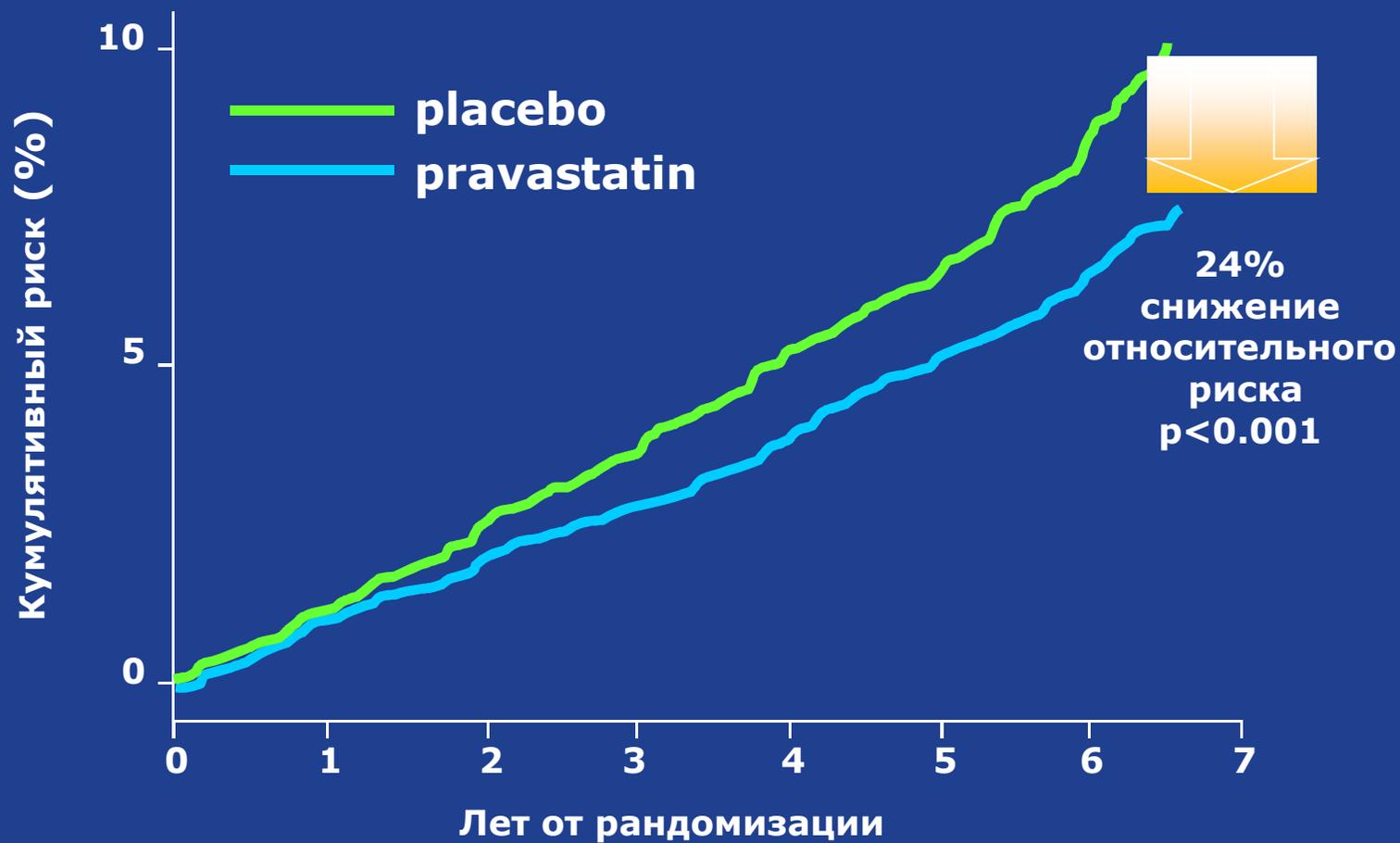
# Нефатальный ИМ и смерть от ИБС: WOSCOPS



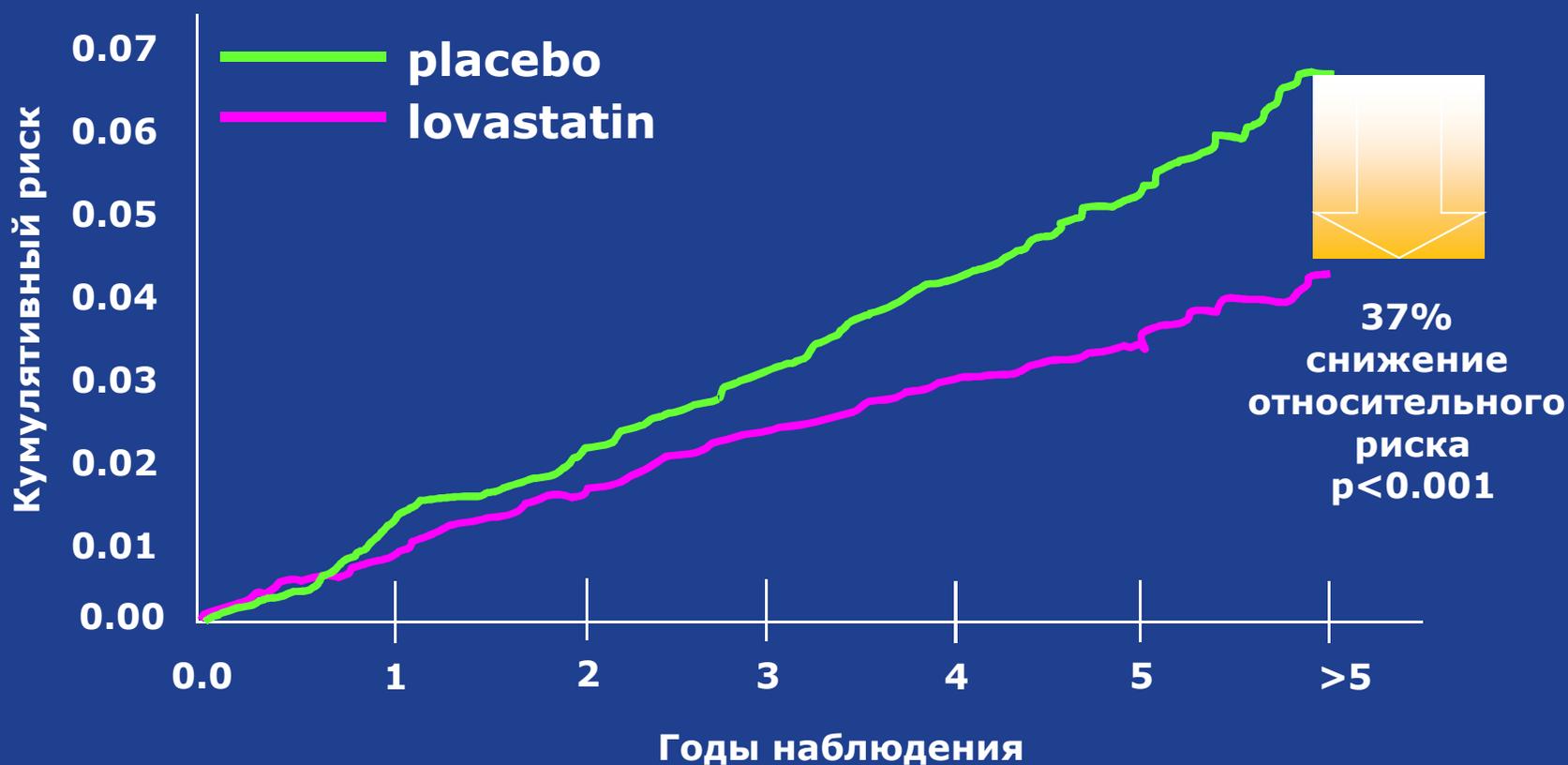
# Нефатальный ИМ или смерть ИБС: CARE



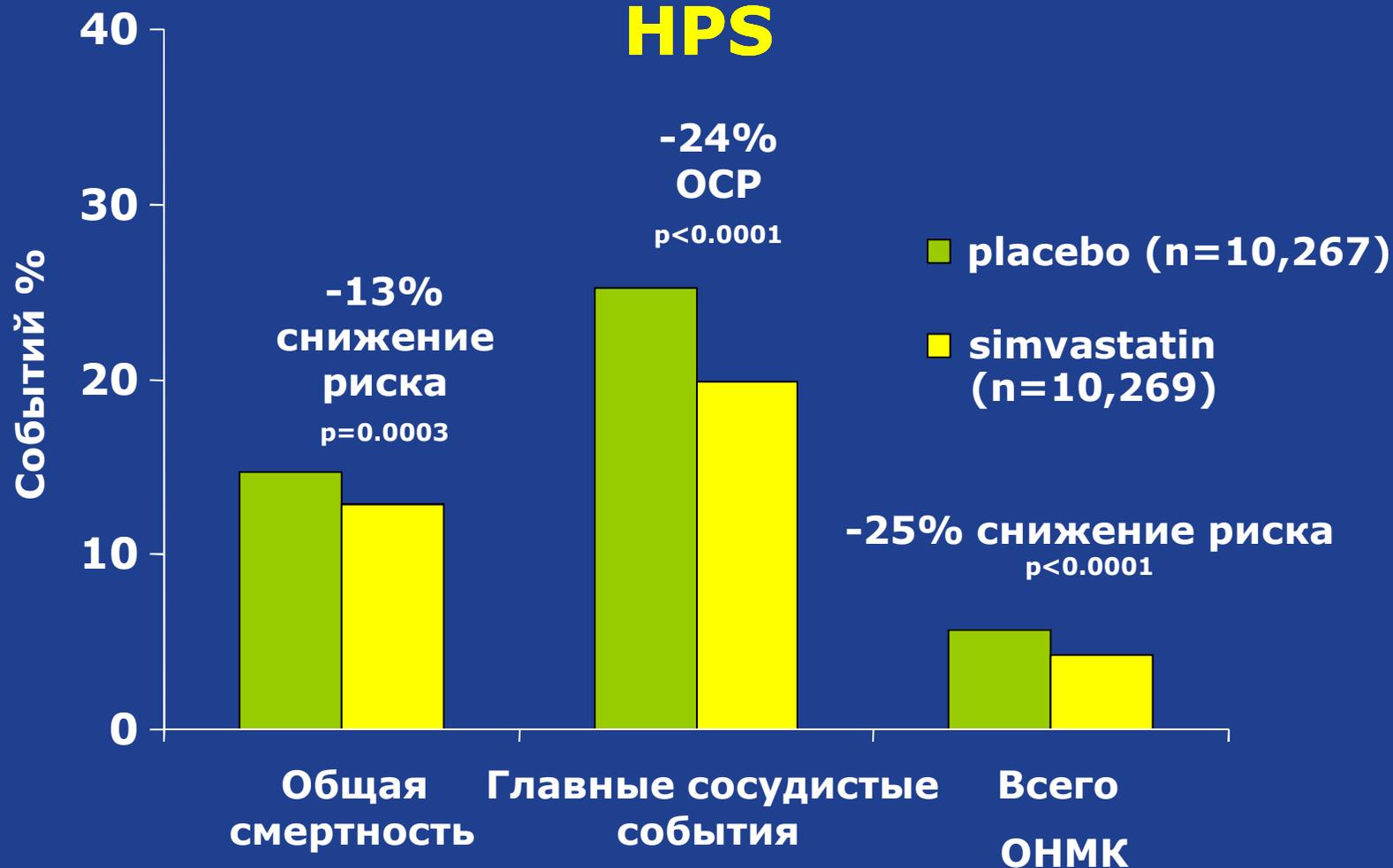
# Кумулятивный риск смерти от ИБС: LIPID



# Фатальный/Нефатальный ИМ, Внезапная кардиальная смерть, нестабильная стенокардия: AFCAPS/TexCAPS

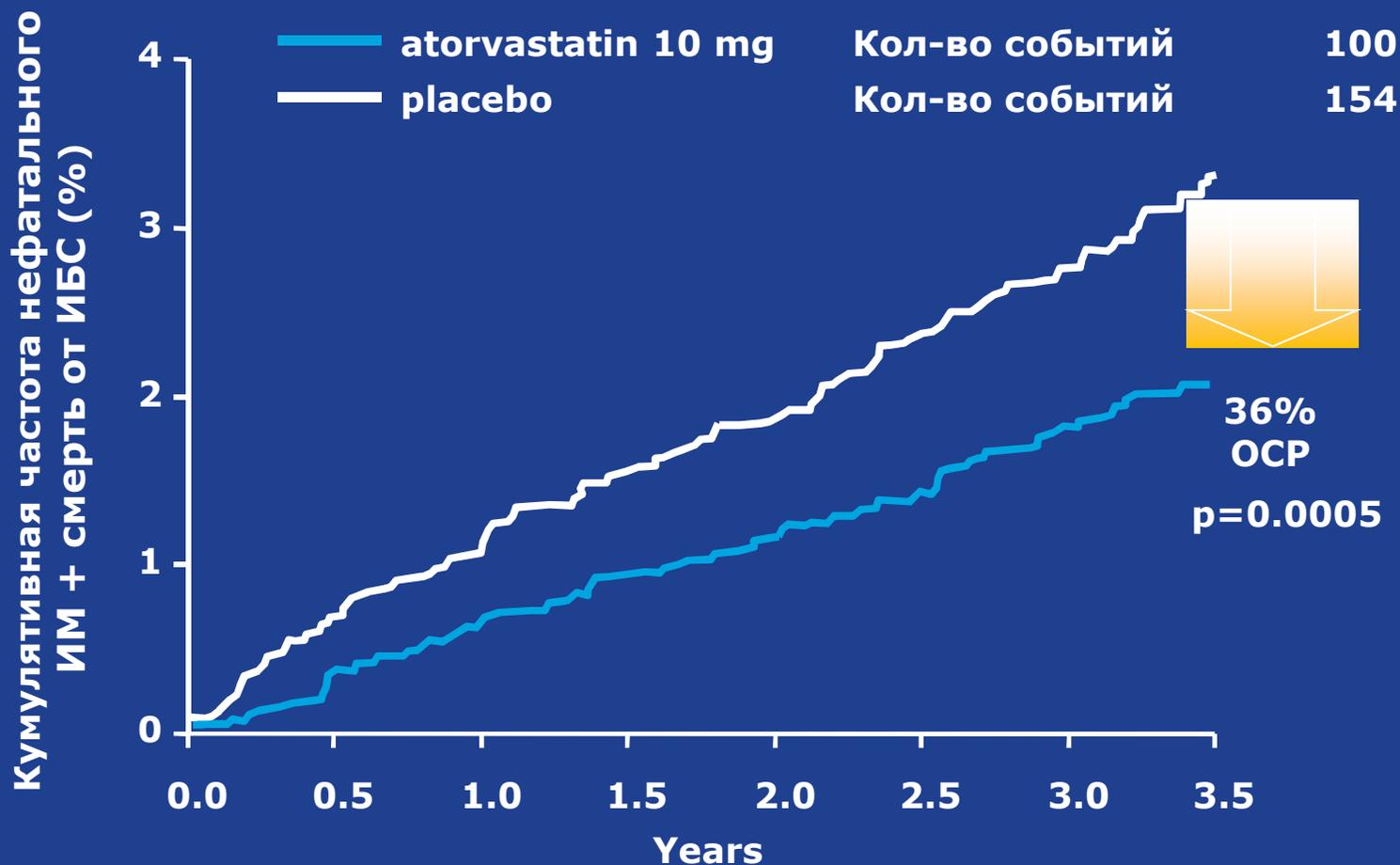


# Преимущества статинов у пациентов с исходным низким уровнем холестерина: HPS



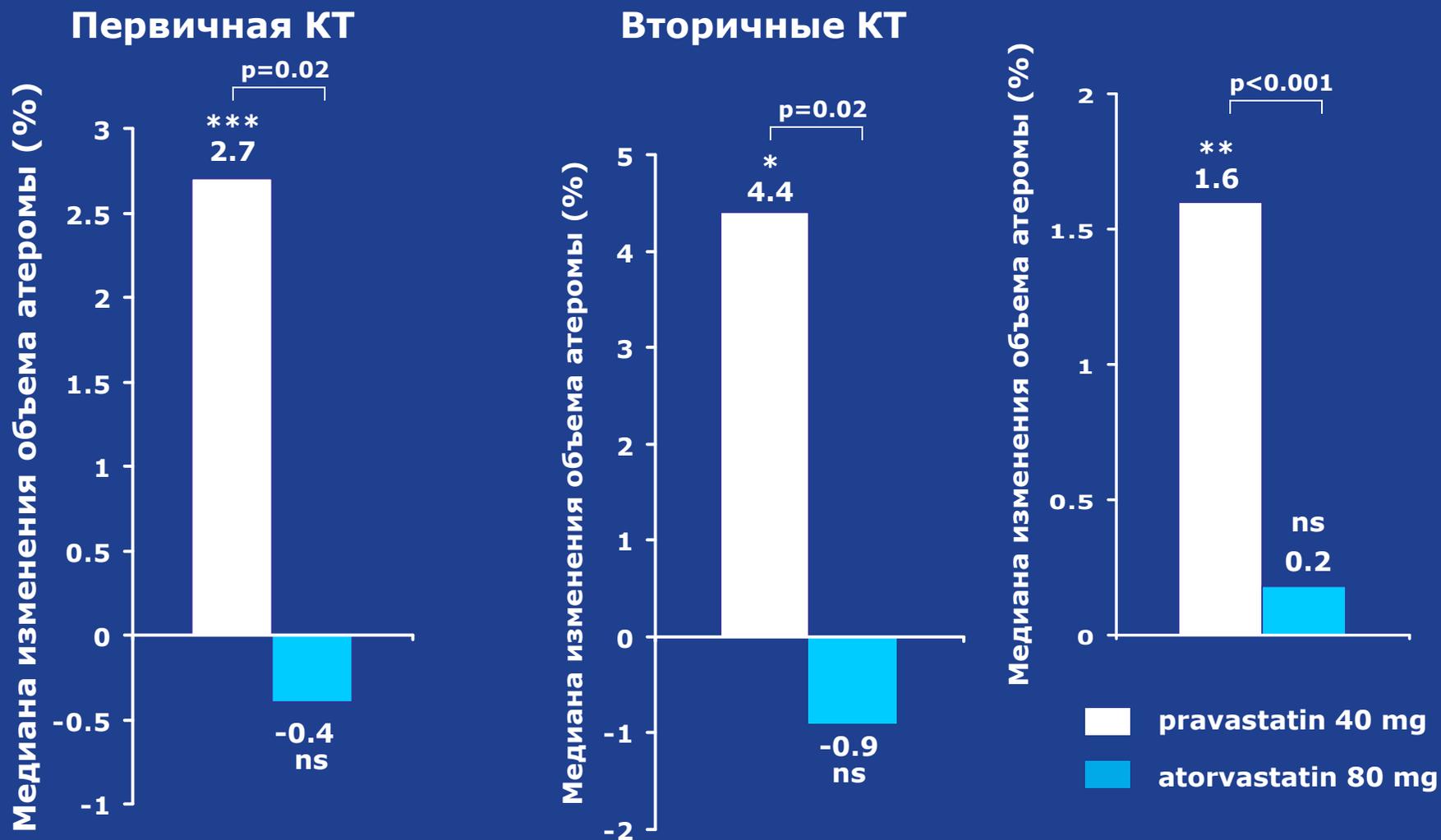
ОСР – относительное снижение риска по сравнению с плацебо

# Снижение СС событий при лечении статинами: ASCOT-LLA



ОСР – относительное снижение риска

# Интенсивная терапия статинами приостанавливает прогрессию атеросклероза: REVERSAL



\*p=0.01, \*\*p=0.0002, \*\*\*p=0.0001, ns non significant vs. baseline

Nissen S et al. JAMA 2004;291:1071-1080.

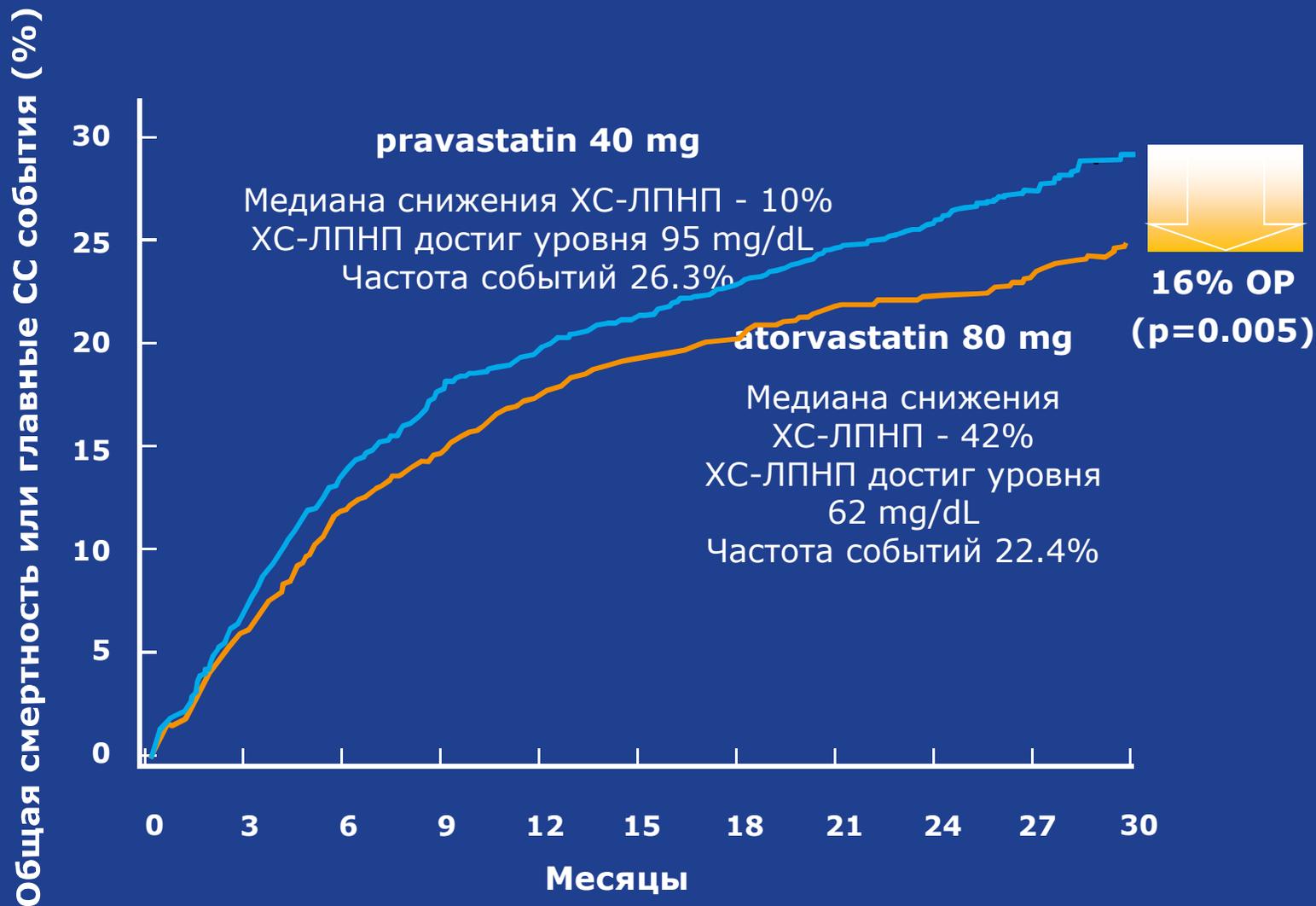
# Снижение СРБ и ХС-ЛПНП при помощи статинов замедляет прогрессию атеросклероза: REVERSAL

Группы наблюдения (уровни после статина*)	n	Общий объем атеромы (median mm <sup>3</sup> )
Низкий ХС-ЛПНП/ низкий СРБ	141	-1.98 <sup>#</sup>
Низкий ХС- ЛПНП/высокий СРБ	106	2.06
Высокий ХС-ЛПНП/ низкий СРБ	108	-1.04
Высокий ХС-ЛПНП/ высокий СРБ	141	8.21

\*Низкий – снижение менее медианы; Высокий – показатель выше медианы после терапии статинами

<sup>#</sup> p=0.001 vs. подгруппы высокого ХС-ЛПНП/ высокого СРБ (Lipson SE et al. N Engl J Med 2005;352:29–38.

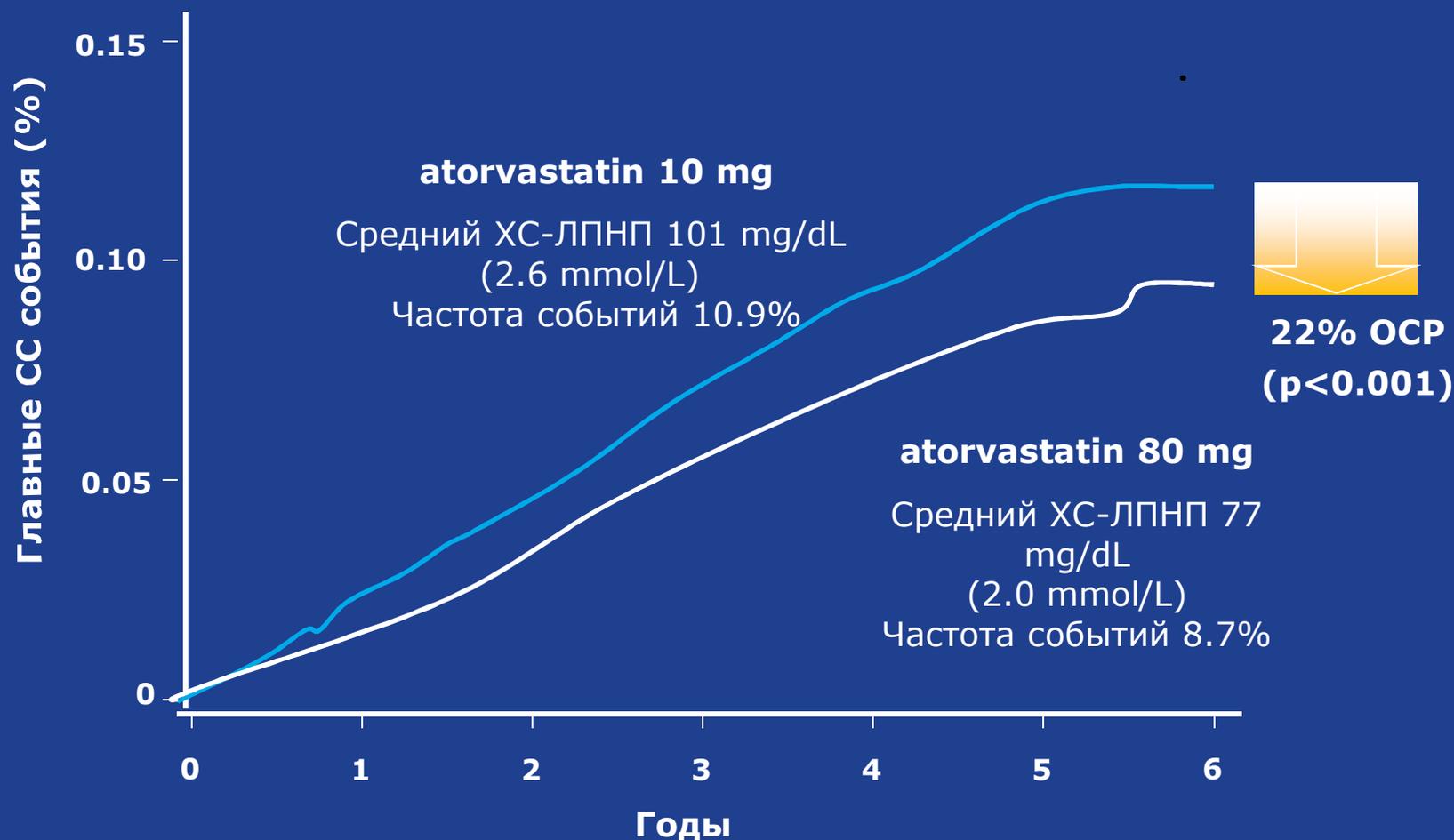
# Более эффективное снижение ХС-ЛПНП уменьшает смертность и частоту главных СС событий: PROVE-IT



# Снижение СРБ при терапии статинами снижает СС риск: PROVE-IT

Группы исследования (уровень после статина)	n	Кол-во повторных событий	Кол-во событий/ 100 пац.-лет
Низкий ХС-ЛПНП/ низкий СРБ	1018	48	2.4
Низкий ХС-ЛПНП/ высокий СРБ	899	56	3.2
Высокий ХС-ЛПНП/ низкий СРБ	742	47	3.1
Высокий ХС-ЛПНП/ высокий СРБ	1086	92	4.6

# Интенсивное снижение ХС-ЛПНП снижает частоту главных СС событий: TNT



ОСР – относительное снижение риска

# ИССЛЕДОВАНИЕ ЮПИТЕР

В среднем 12 мес  
Динамика ХС ЛПНП – 50%  
Динамика СРП – 37%  
ТГ – 17%  
ХС ЛПВП + 4%

Конечные точки  
Розувастатин 0.77 на 100 чел/лет  
Плацебо 1.36 на 100 чел/лет

Нет истории БКА  
мужчины  $\geq 50$  лет  
женщины  $\geq 60$  лет  
ХС ЛПНП  $< 130$  mg/dL  
СРП  $\geq 2.0$  mg/L

251  142  
44 %

# ИССЛЕДОВАНИЕ ЮПИТЕР

## Эффекты розувастатина

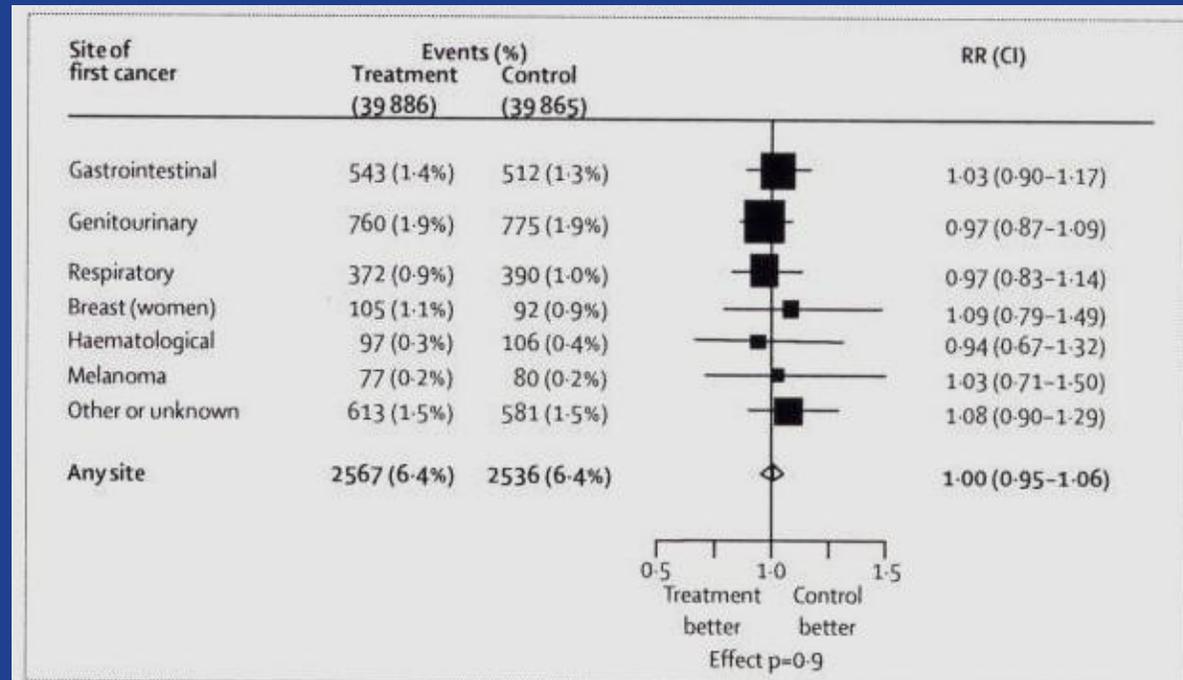


# Рабдомиолиз и статины

- Повышение КФК в 10 выше N отмечалось в 0.03% при низкой дозе и до 2% при высокой дозе
- Рабдомиолиз был зарегистрирован примерно у 4-х из миллиона пациентов в год
- С церивастатином связано в 10 раз большее количество случаев рабдомиолиза, чем для других статинов
- Пожилой возраст
- Имеющееся ранее заболевание мышц
  - Контроль функции щитовидной железы
- Сопутствующий прием лекарств
- Почечная недостаточность

# Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators\*



**Figure 8:** Proportional effects on cancer incidence per mmol/L LDL cholesterol reduction by site. Symbols and conventions as in figure 1. For every type of cancer, analyses are of number of participants whose first recorded cancer after randomisation was of that type. ASCOTT-LLA only provided data on fatal cancers<sup>24</sup> and so does not contribute to these analyses.

# Статины и рак. Метаанализ

	n		Статин	Доза		
	Wanner et al, <sup>12</sup> 2005	1255	R, DB, PC	Atorvastatin	20	3.9
	CARDS, <sup>13</sup> 2004	2838	R, DB, PC	Atorvastatin	20	4
	ASCOT-LLA, <sup>18</sup> 2003	10 305	R, DB, PC	Atorvastatin	10	3.3
	MARS, <sup>36</sup> 2005	270	R, DB, PC	Lovastatin	80	2.2
	AFCAPS/TexCAPS, <sup>23</sup> 2001	6605	R, DB, PC	Lovastatin	20-40	5.2
	CCAIT, <sup>37</sup> 1994	331	R, DB, PC	Lovastatin	20-80	2
R -	4S, <sup>15</sup> 2004	4444	R, DB, PC*	Simvastatin	20-40	10.4
	HPS, <sup>19</sup> 2002	20 536	R, DB, PC	Simvastatin	40	5.0
	SCAT, <sup>28</sup> 2000	460	R, DB, PC	Simvastatin	10-40	4
DB -	CIS, <sup>28</sup> 1997	254	R, DB, PC	Simvastatin	20-40	2.3
	MAAS, <sup>36</sup> 1994	381	R, DB, PC	Simvastatin	20	4
	Beishuizen et al, <sup>14</sup> 2004	250	R, DB, PC	Cerivastatin	0.4	2
PC .	ALERT, <sup>16</sup> 2003	2102	R, DB, PC	Fluvastatin	40	5.1
	LIPS, <sup>22</sup> 2002	1677	R, DB, PC	Fluvastatin	80	3.9
	LCAS, <sup>29</sup> 1997	429	R, DB, PC	Fluvastatin	20	2.4
OL .	ALLHAT-LLT, <sup>20</sup> 2002	10 355	R, OL	Pravastatin	40	4.8
	PROSPER, <sup>21</sup> 2002	5804	R, DB, PC	Pravastatin	40	3.2
	LIPID, <sup>17,27</sup> 1998 & 2002	9014	R, DB, PC†	Pravastatin	40	8
	GISSI Prevenzione, <sup>24</sup> 2000	4271	R, OL	Pravastatin	20	1.9
	KLIS, <sup>25</sup> 2000	2219	R, OL	Pravastatin	10-20	5
	CARE, <sup>30</sup> 1996	4159	R, DB, PC	Pravastatin	40	5.0
	WOSCOPS, <sup>31</sup> 1995	6595	R, DB, PC	Pravastatin	40	4.9
	PLAC I, <sup>33</sup> 1995	241	R, DB, PC	Pravastatin	40	3
	PLAC II, <sup>34</sup> 1995	151	R, DB, PC	Pravastatin	40	3
	KAPS, <sup>32</sup> 1995	447	R, DB, PC	Pravastatin	40	3
	REGRESS, <sup>35</sup> 2004	885	R, DB, PC	Pravastatin	40	2

# Мета-анализ: выводы

- Статины достоверно снижают риск общей (на 12%) и коронарной (на 19%) смерти
- Статины достоверно уменьшают риск острого инфаркта миокарда (на 26%) и реваскуляризации (на 24%)
- Статины уменьшают риск цереброваскулярных осложнений (инсультов на 17%)
- Статины не увеличивают риск смерти от несердечных причин и от рака

## Статины и риск различной локализации.

	N			(95% )	P
	-			(Q )	
<b>Молочная железа</b>	5	81/16875	64/16901	<b>1.33</b> (0.79-2.26)	.047
<b>Простата</b>	3	305/10037	311/10026	<b>0.98</b> (0.83-1.15)	.94
<b>Желудочно-кишечный</b>	6	400/23031	394/23032	<b>1.01</b> (0.82-1.24)	.14
<b>Толстая кишка</b>	4	158/13984	162/13988	<b>0.95</b> (0.73-1.25)	.24
<b>Дыхательная система</b>	7	409/30632	438/30641	<b>0.94</b> (0.82-1.07)	.53
<b>Меланома</b>	5	68/13168	80/13156	<b>0.84</b> (0.57-1.25)	.30

*Dale RM et al, JAMA 2006; 295: 74-80*

## **Раздел 7**

### **Диабет: фактор риска ССЗ**

# Сахарный диабет

- Одна из самых распространенных незаразных болезней
- Четвертая ведущая причина смерти в развитых странах
- Более 194 миллионов человек больны СД в мире
- Частота выявления диабета растет – ожидается 333 миллионов больных к 2025
  - ◆ Более, чем в вдвое в Африке, Восточном Средиземноморье, Ближнем Востоке и Юго-Восточной Азии
  - ◆ Рост на 50% в Северной Америке, 20% в Европе, 85% в Южной и Центральной Америке и 75% Западной Океании

# Типы сахарного диабета

- **Тип 1 (инсулин-зависимый)**
  - ◆ преимущественно дети/молодые люди
  - ◆ 10–20% случаев
- **Тип 2 (инсулин-независимый)**
  - ◆ обычно средний/пожилой возраст
  - ◆ возрастает встречаемость в молодом возрасте
  - ◆ 80–90% случаев
- По меньшей мере 50% пациентов с диабетом не осведомлены о своем состоянии

# Хронические осложнения сахарного диабета (США)

## *Макроангиопатии:*

- **ССЗ**

- ◆ Ведущая причина смертности, ассоциированной с диабетом (повышение смертности и риска ОНМК в 2-4 раза)

## *Микроангиопатии:*

- **Ретинопатия**

- ◆ Ведущая причина слепоты среди взрослого населения

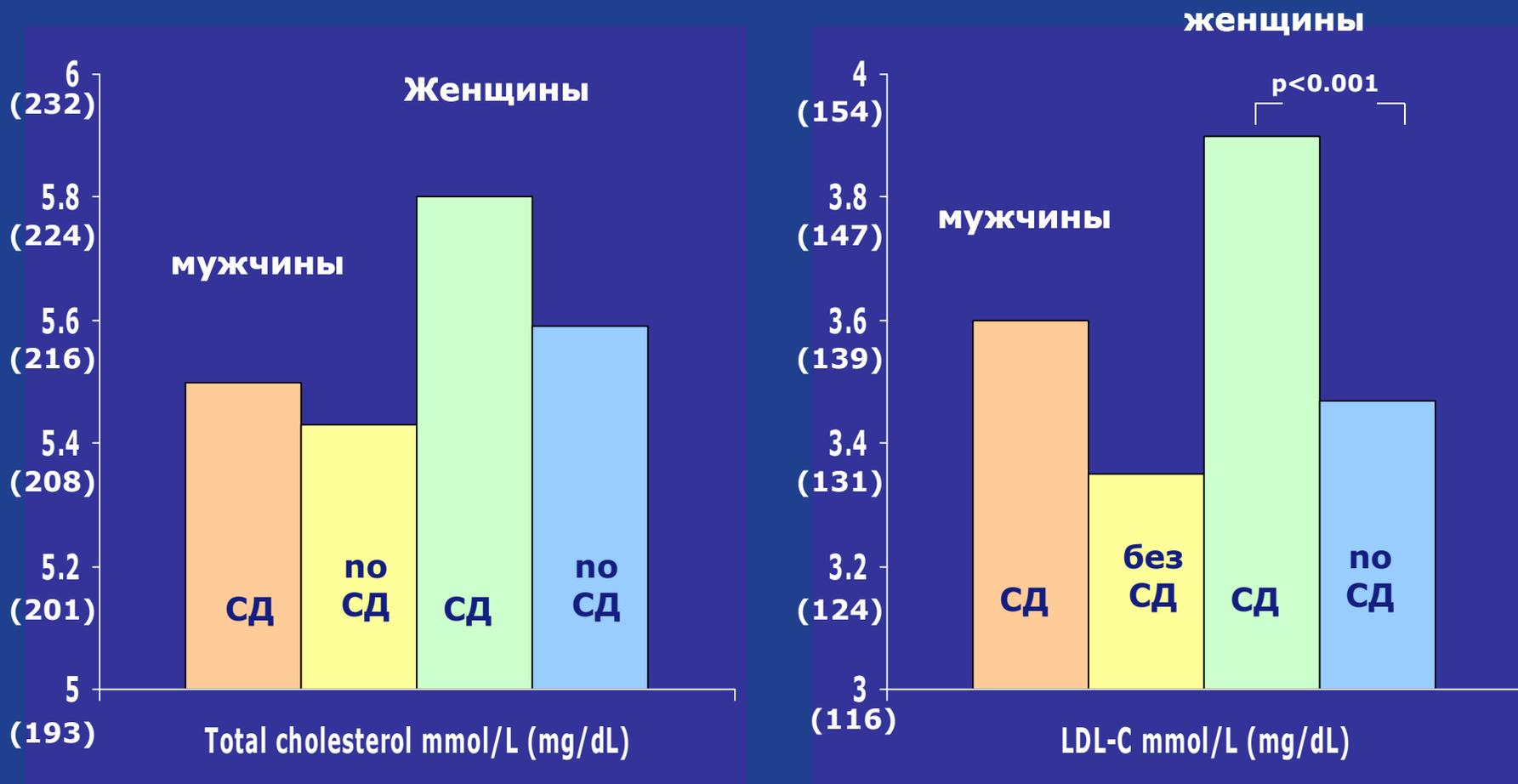
- **Нефропатия**

- ◆ 44% впервые выявленной терминальной ХПН

- **Нейропатия**

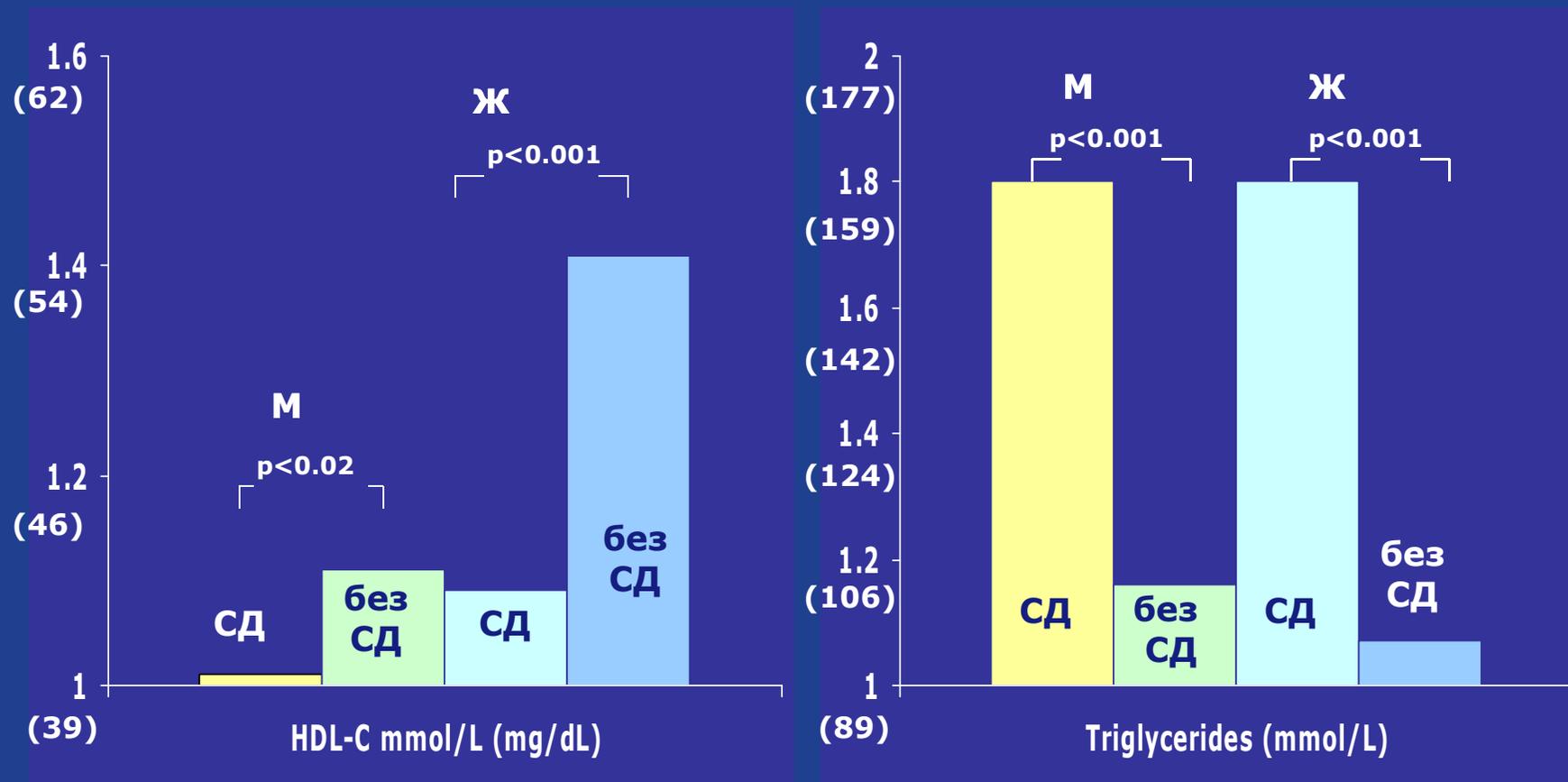
- ◆ 60–70% пациентов с диабетом имеют неврологические нарушения

# Типичный липидный профиль пациентов с диабетом (в сравнении – без диабета (1): UKPDS



СД диабетmellitus

# Типичный липидный профиль пациентов с диабетом (в сравнении – без диабета)(2): UKPDS

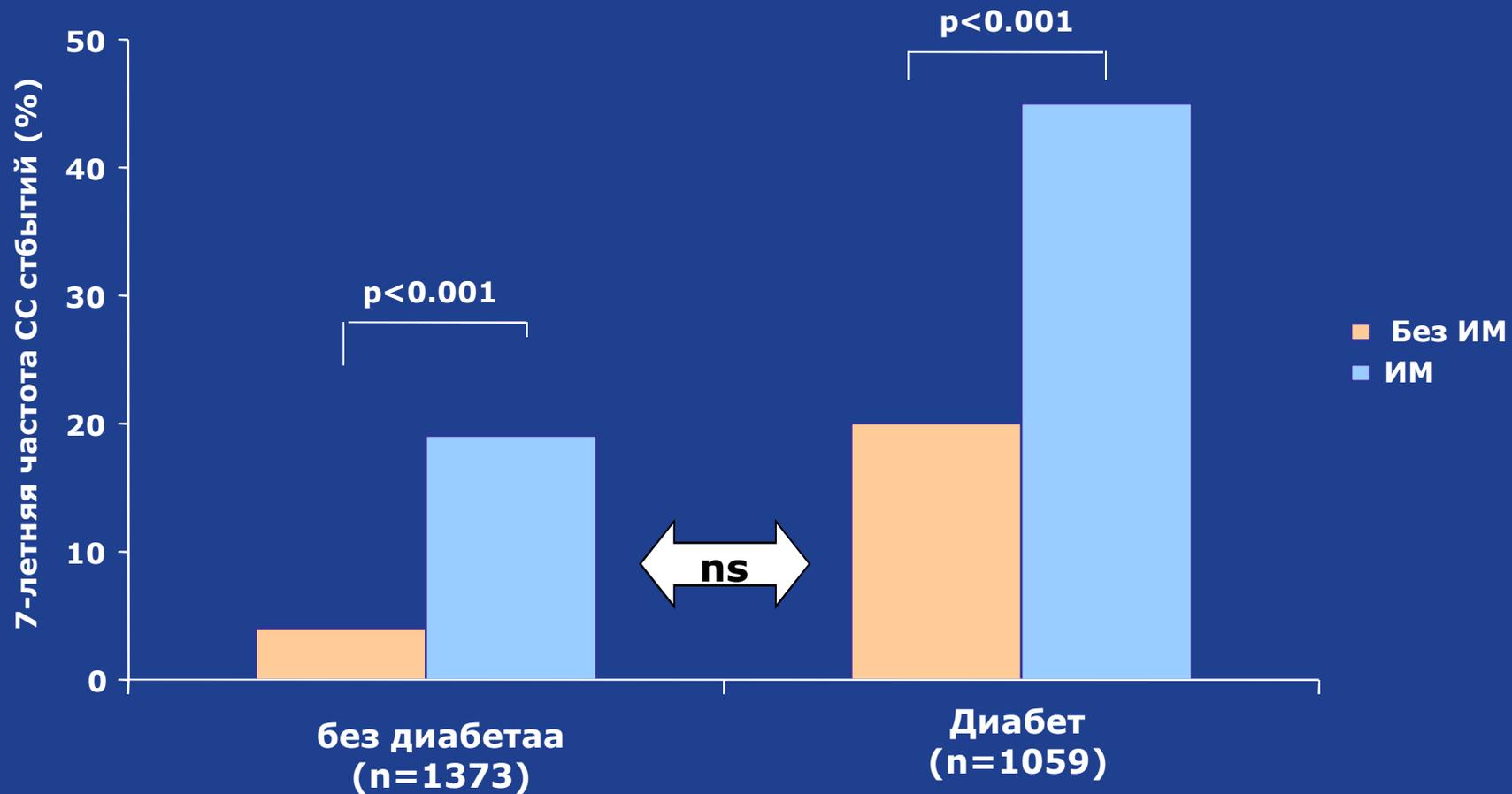


СД диабетmellitus

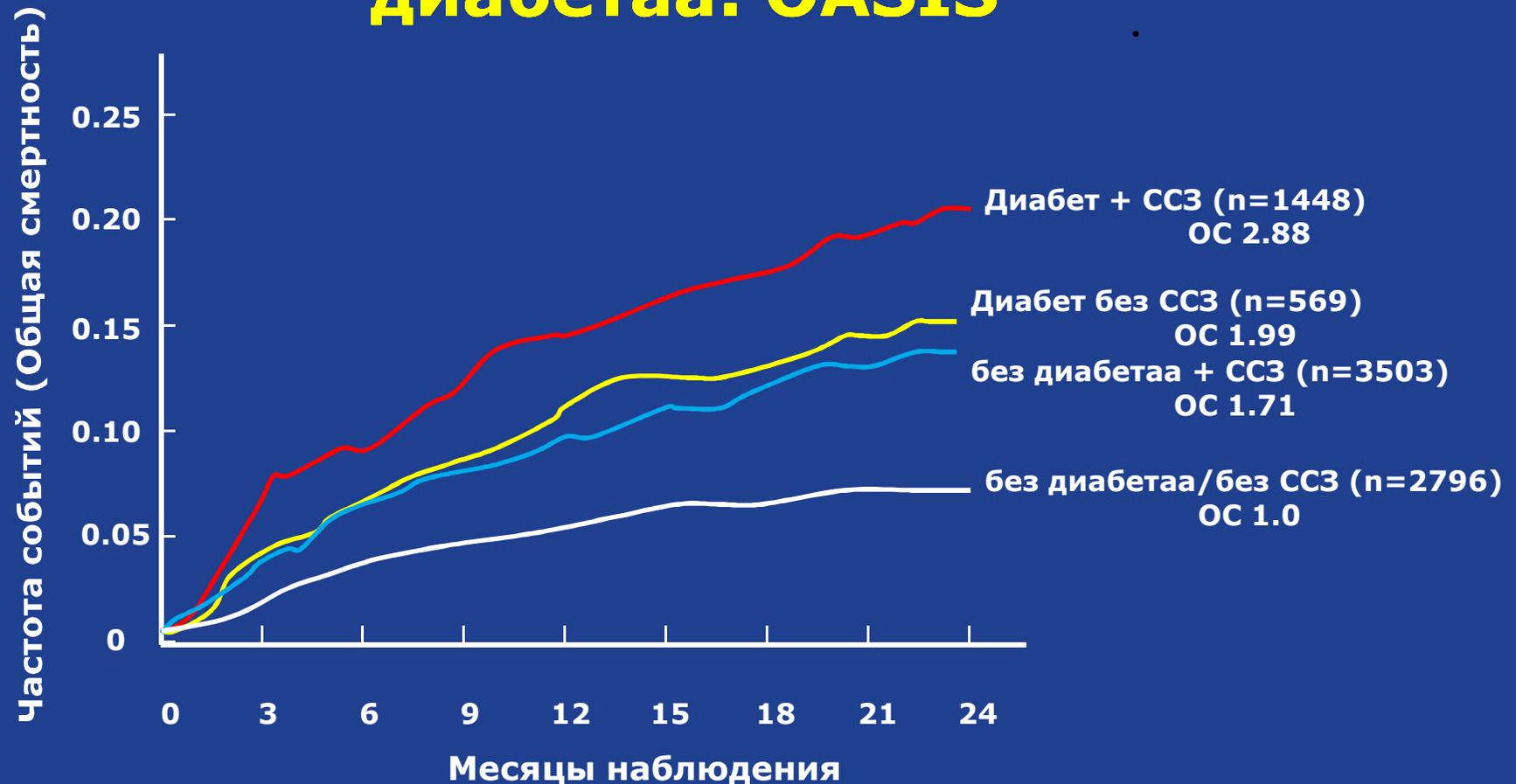
# Комбинация факторов риска повышает риск ИМ: PROCAM



# Уровень риска у пациентов с диабетом подобен риску у пациентов с ИМ без диабета: East West Study



# Уровень риска у пациентов с диабетом подобен риску у пациентов с ССЗ без диабета: OASIS

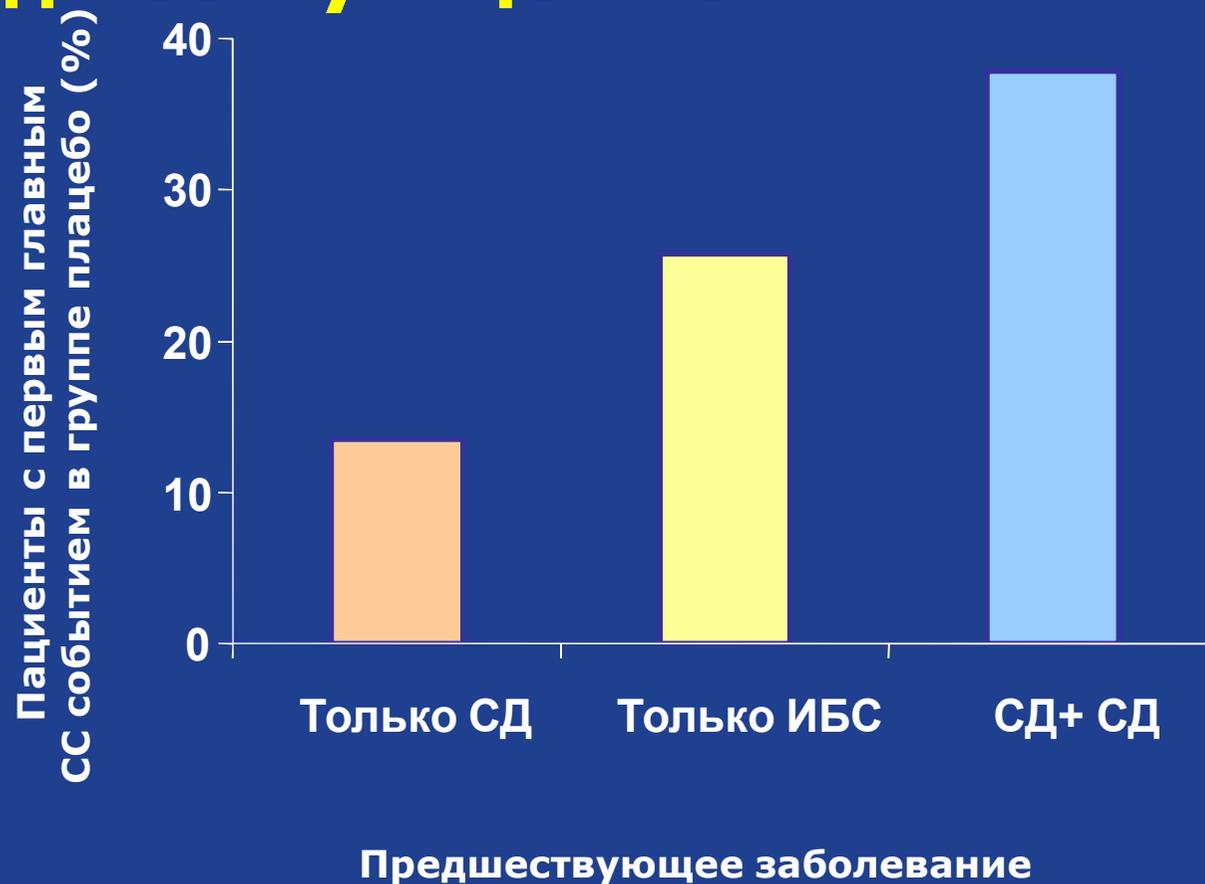


ОС – относительное снижение

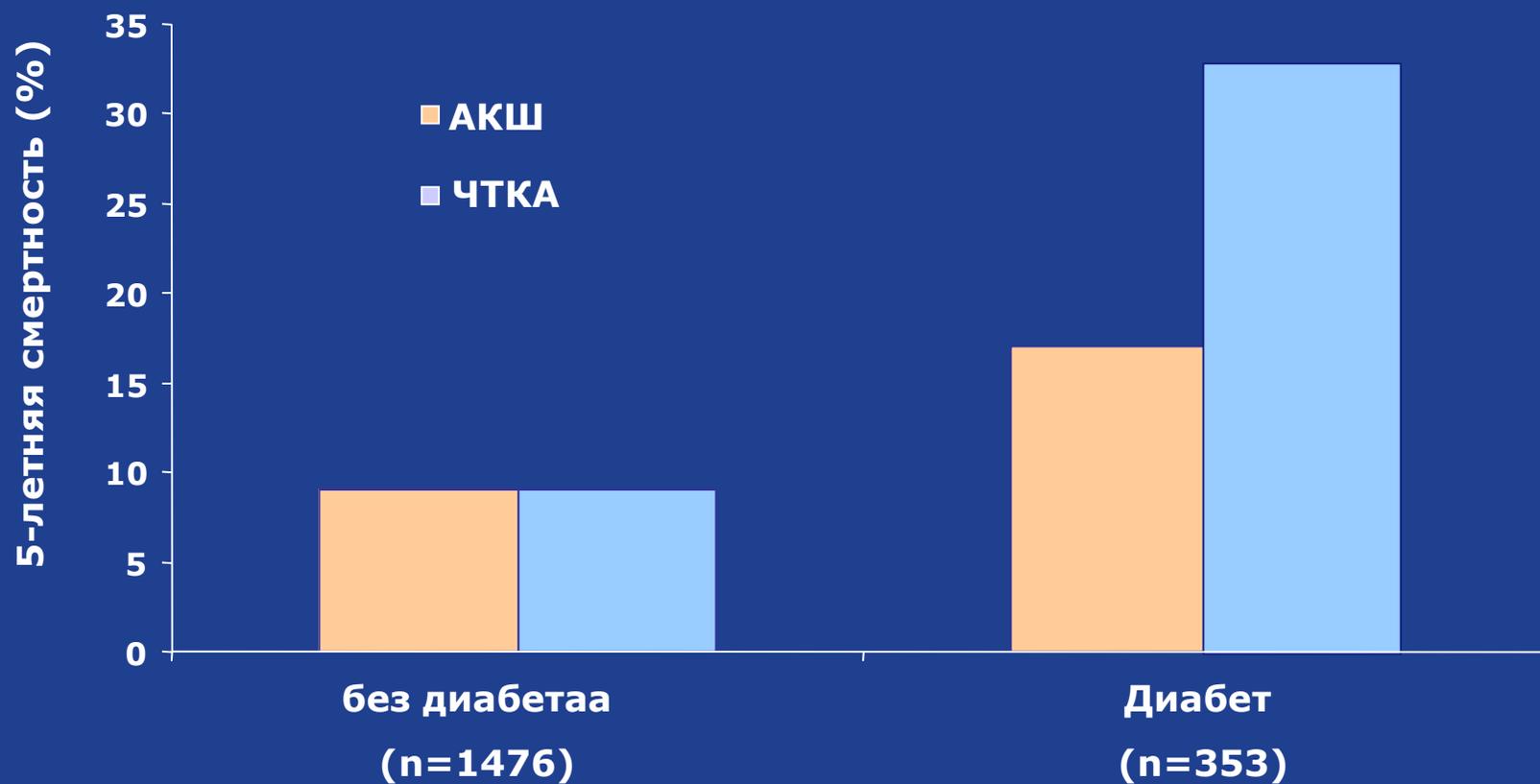
# Влияние развития СД vs. Развитие нефатального ССЗ на 18-летнюю смертность: MRFIT



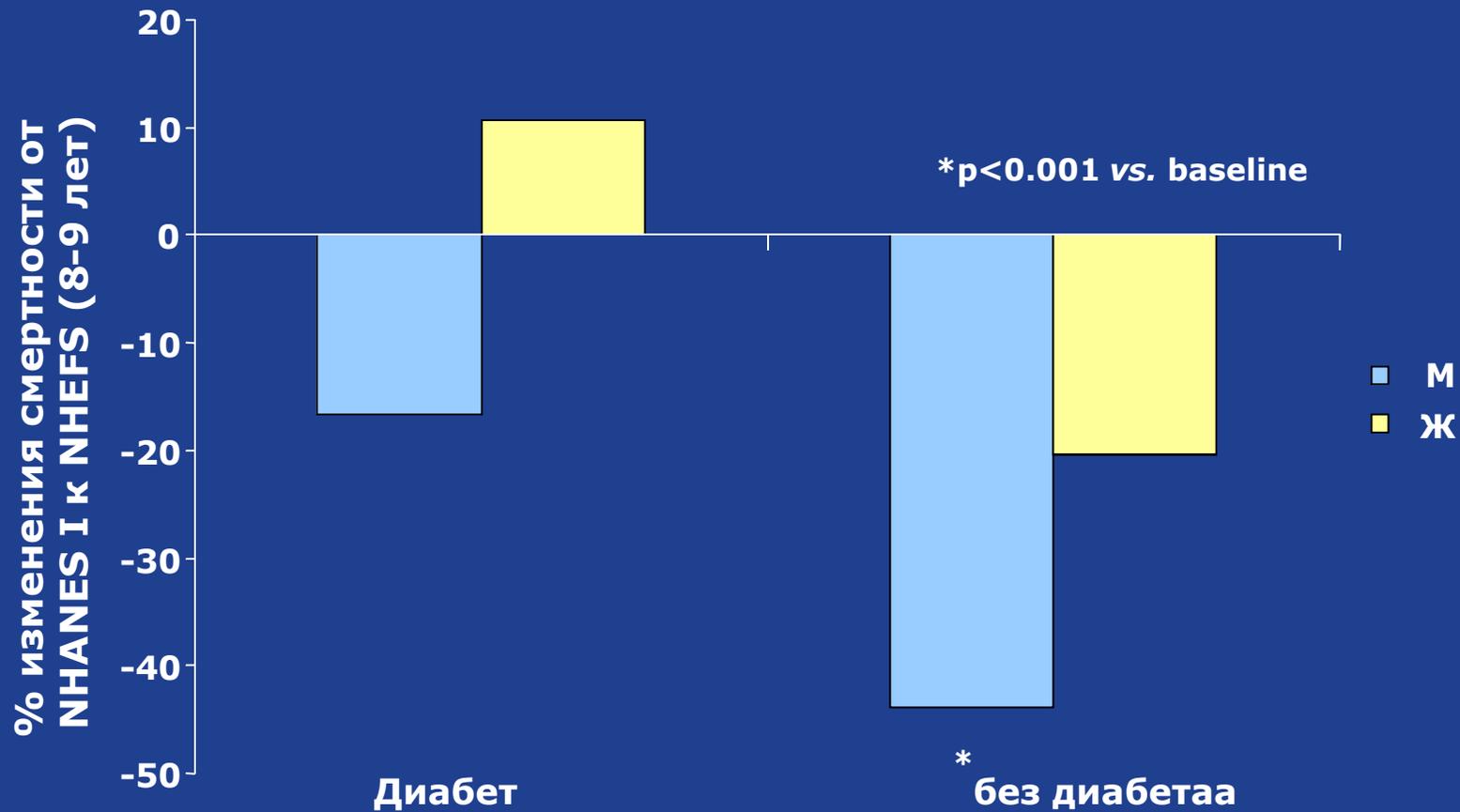
# Пациенты с главными СС событиями в зависимости от предшествующей патологии: HPS



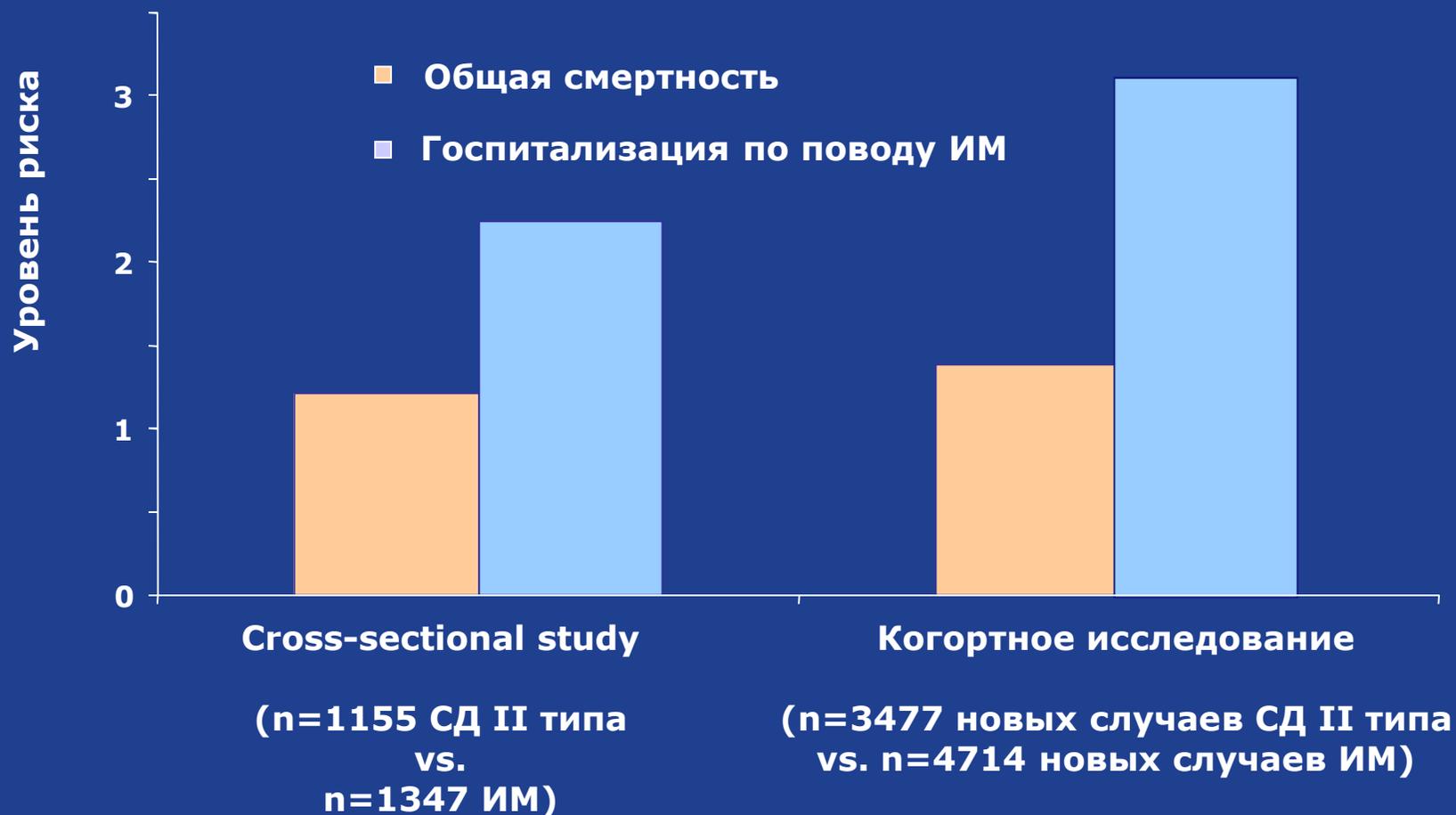
# Смертность после коронарных вмешательств у пациентов с диабетом и без него: BARI



# Изменения в смертности ИБС у мужчин и женщин с диабетом и без него: NHANES I to NHEFS

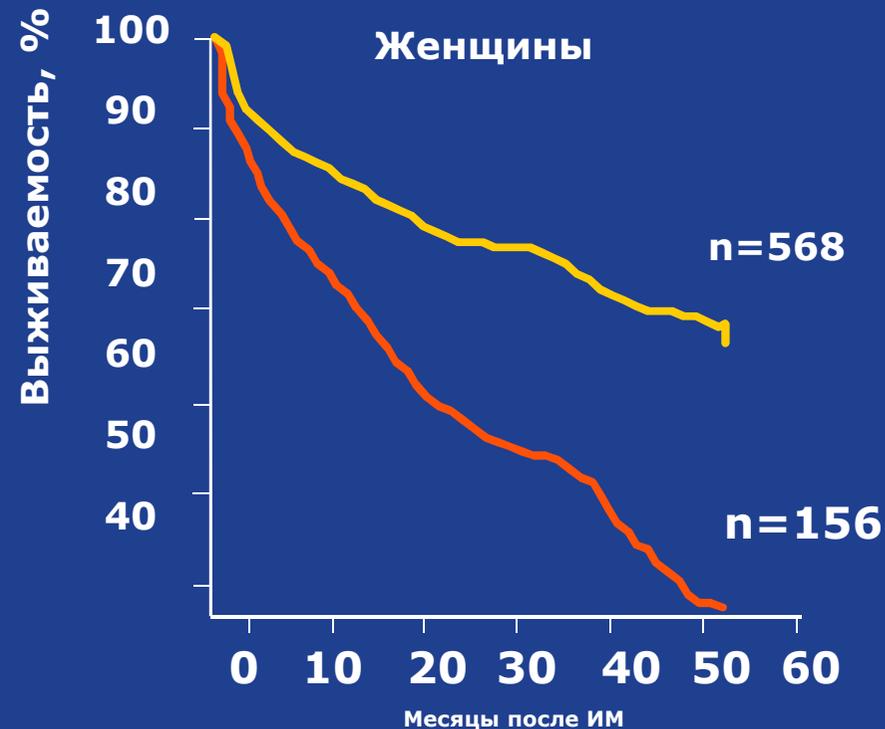
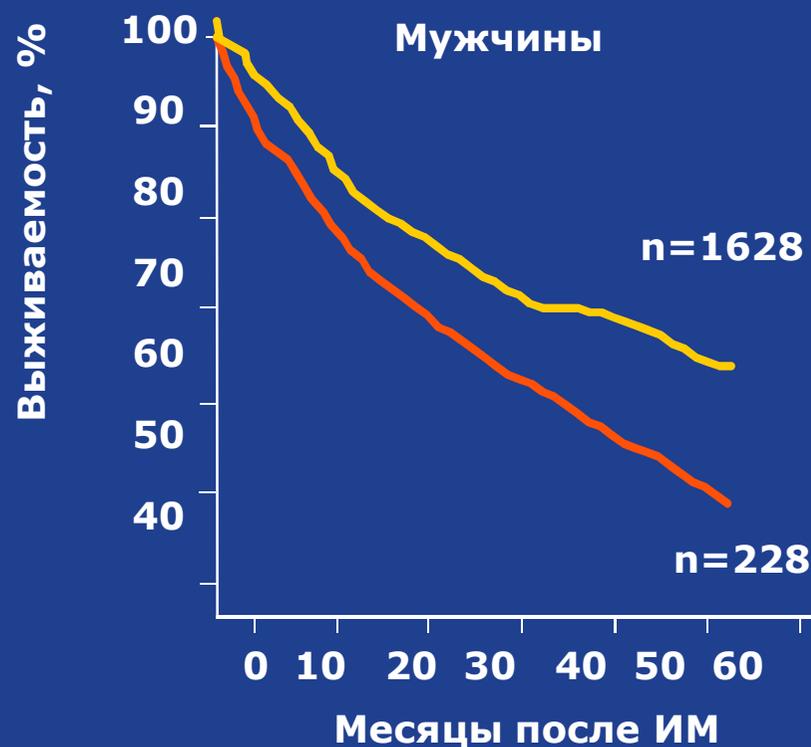


# Смертность и ИМ у пациентов с СД II типа. Предшествующий ИМ



# Выживаемость после ИМ у мужчин и женщин с СД

■ Диабет  
■ без диабета



# Рекомендации NCEP ATP III по целевым уровням сывороточных липидов у пациентов с диабетом

## *Первичный целевой уровень*

- **ХС-ЛПНП** <100 mg/dL (2.6 mmol/L)  
<70 mg/dL (1.8 mmol/L)<sup>#</sup>

...и если ТГ ≥200 mg/dL (2.2 mmol/L), вторичный целевой уровень:

- **Холестерин не-ЛПВП** <130 mg/dL (3.4 mmol/L)

<sup>#</sup>An optional goal for high-risk patients with диабет и overt ССЗ

# ADA Рекомендации for Lipid Goals in Patients With Диабет

- **ХС-ЛПНП** <100 mg/dL (2.6 mmol/L)  
30-40% or a reduction of
- **ХС-ЛПВП\*** <70 mg/dL (1.8 mmol/L)#  
mmol/L)
- **ТГ** >40 mg/dL (1.15 mmol/L)
- **ТГ** <150 mg/dL (1.7 mmol/L)

\*Для женщин уровень ЛПВП должен быть увеличен на 10 mg/dL

#Факультативный целевой уровень для пациентов высокого риска диабетом и скрытым ССЗ

## **Раздел 8**

### **Исследования по выживаемости при диабете**

# Ключевые исследования статинов с вовлечением пациентов с диабетом

## Первичная профилактика

- CARDS (аторвастатин – все пациенты с диабетом II типа)<sup>1</sup>
- AFCAPS/TexCAPS (ловастатин)
- HPS (симвастатин)
- ASCOT-LLA (аторвастатин)<sup>4</sup>

## Secondary Prevention

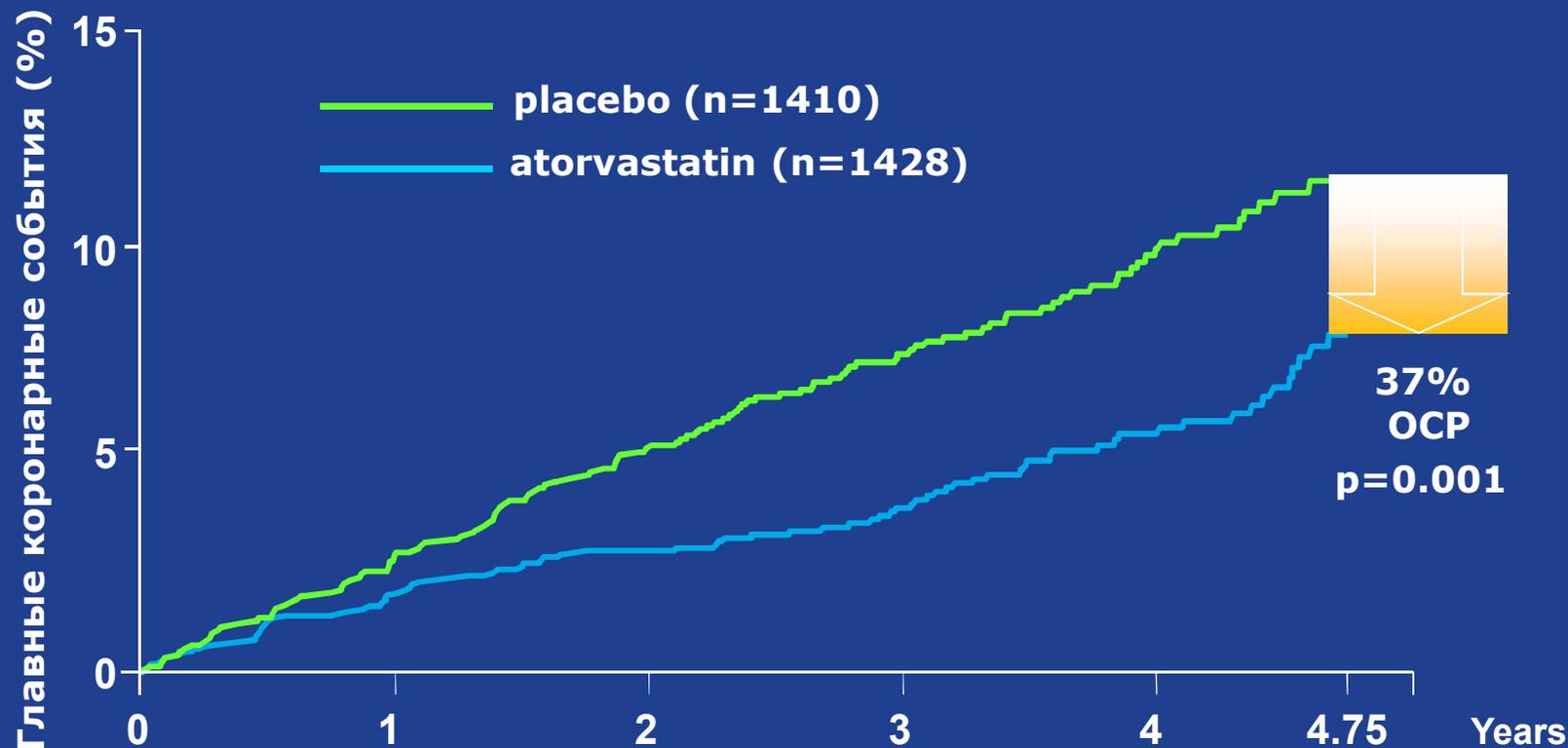
- CARE (правастатин)<sup>6</sup>
- 4S (симвастатин)<sup>7,8</sup>
- LIPID (правастатин)<sup>9</sup>
- HPS (симвастатин)<sup>3</sup>
- TNT (аторвастатин)<sup>10</sup>

## Первичная/Вторичная профилактика

- ALLHAT-LLT (правастатин)<sup>5</sup>

1. Colhoun HM *et al. Lancet* 2004;**364**:685–696. 2. Downs JR *et al. JAMA* 1998;**279**:1615–1622.  
3. HPS Collaborative Group. *Lancet* 2003;**361**:2005–2016. 4. Sever PS *et al. Lancet* 2003;**361**:1149–1158. 5. ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;**288**:2998–3007. 6. Goldberg RB *et al. Circulation* 1998;**98**:2513–2519. 7. Pyörälä K *et al. диабетCare* 1997;**20**:614–620. 8. Haffner SM *et al. Arch Intern Med* 1999;**159**(22):2661–2667. 9. Keech A *et al. диабетCare* 2003;**26**:2713–2721. 10. Shepherd J *et al. ADA Sessions* 10–14 June 2005. Late Breaking Trials Webcast.

# Первичная профилактика в виде лечения статинами может снизить частоту главных коронарных событий у пациентов с диабетом: CARDS



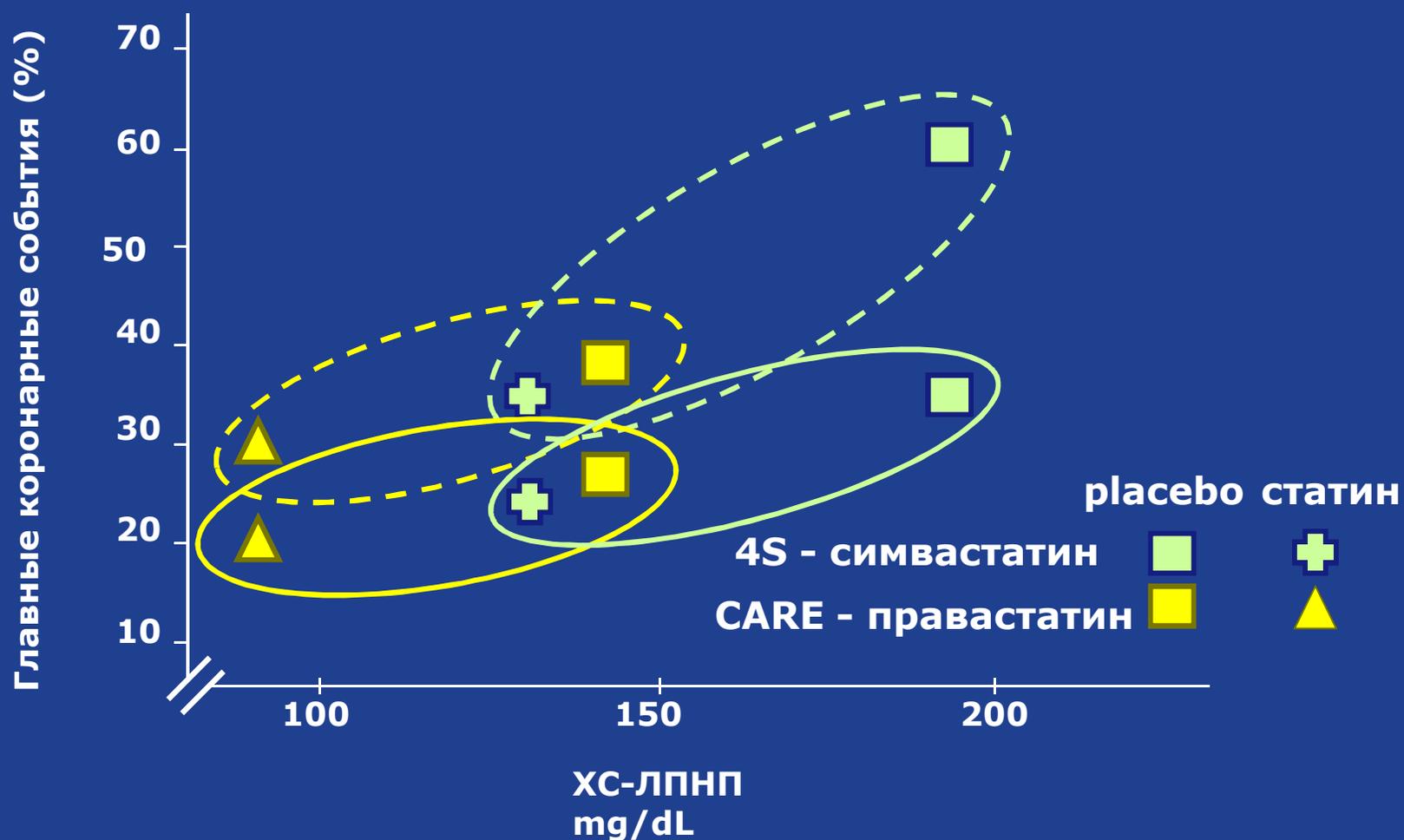
Placebo	1410	1351	1306	1022	651	305
Atorva	1428	1392	1361	1074	694	328

ОСР – относительное снижение риска

# Исследования по профилактике ИБС статинами у пациентов с диабетом – анализ подгрупп

	Статин	Пациенты с диабетом (n)	ИБС % снижения риска	
			Общий	Диабет
<b>Первичная профилактика</b>				
AFCAPS/ТехCAPS <sup>1</sup>	Lovastatin	155	37	43 (ns)
ASCOT-LLA <sup>2</sup>	Atorvastatin	2532	36	16 (ns)
HPS <sup>3</sup>	Simvastatin	2912	27	33 (p=0.0003)
<b>Вторичная профилактика</b>				
CARE <sup>4</sup>	Pravastatin	586	23	25 (p=0.05)
4S <sup>5</sup>	Simvastatin	202	32	55 (p=0.002)
4S extended <sup>6</sup>	Simvastatin	483	32	42 (p=0.001)
LIPID <sup>7</sup>	Pravastatin	1077	24	19 (ns)
HPS <sup>3</sup>	Simvastatin	1981	27	18 (p=0.002)
TNT <sup>8</sup>	Atorvastatin	1500	22	25 (p=0.026)
<b>Первичная/Вторичная</b>				
ALLHAT-LLT <sup>9</sup>	Pravastatin	3638	9	11 (ns)

# Эффективность статинов у пациентов с (⊖) vs без (○) Диабета: 4S/CARE



# Ключевые исследования фибратов, включавшие пациентов с диабетом

- Helsinki Heart Study (гемфиброзил)<sup>1,2</sup>
- SENDCAP (безафибрат)<sup>3</sup>
- VA-HIT (гемфиброзил)<sup>4</sup>
- DAIS (фенофибрат)<sup>5</sup>
- FIELD (фенофибрат)<sup>6</sup>

1. Frick *et al.* *N Engl J Med* 1987;**317**:1237–1245.

2. Koskinen *et al.* *диабетCare* 1992;**15**:820–825.

3. Elkeles *et al.* *диабетCare* 1998;**21**(4):641–648.

4. Rubins *et al.* *N Engl J Med* 1999;**341**:410–418.

5. The DIAS Investigators. *Lancet* 2001;**357**:905–910.

6. FIELD Study Investigators. *Cardiovasc Diabetol* 2004;**3**:9–20.

# Улучшение липидного профиля при применении фибратов снижает риск ССЗ при диабете

Исследование	Фибрат	Пациентов с диабетом (n)	Клинические исходы
<b>Helsinki Heart Study<sup>1*</sup></b>	Гемфиброзил	135	68% снижения риска ИМ или внезапной смерти (н/д)
<b>SENDCAP<sup>2*</sup></b>	Безафибрат	164	70% снижения определенных событий от ИБС (p=0.01)
<b>VA-HIT<sup>3*</sup></b>	Гемфиброзил	769	32% снижение риска совокупных конечных точек (p=0.004)
<b>DAIS<sup>4</sup></b>	Фенофибра Т	418	23% снижения комбинированных кардиальных конечных точек (н/д)

\* Post hoc subgroup analysis.

1. Koskinen *et al.* *диабетCare* 1992;**15**:820–825. 2. Elkeles *et al.* *диабетCare* 1998;**21**(4):641–648.  
3. Rubins *et al.* *Arch Int Med* 2002;**162**:2597–2604. 4. DAIS Investigators. *Lancet* 2001;**357**:905–910.

# Метаболический синдром

## Введение

---

- ❖ **1988 г.** G.Reaven впервые предложил термин «синдром X»
- ❖ **1989 г.** N.M.Karlan: «смертельный квартет»
- ❖ **1991 г.** M.Hanefeld введено понятие «метаболический синдром»
- ❖ **1998 г.** дано определение ВОЗ
- ❖ **2002 г.** критерии диагностики ВОЗ
- ❖ **2003 г.** в американские критерии введен неалкогольный гепатит
- ❖ **2005 г.** критерии Международной диабетической ассоциации

# NCEP ATP III: Метаболический синдром

Диагноз предполагается при наличии  $\geq 3$  представленных факторов риска

---

Фактор риска	Определяющий уровень
--------------	----------------------

---

Ожирение по абдоминальному типу  
(окружность в поясице)

Мужчины  
Женщины

$>102$  cm ( $>40$  in)  
 $>88$  cm ( $>35$  in)

---

ТГ

$\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L)

---

ХС-ЛПВП

Мужчины  
Женщины

$<40$  mg/dL (1.0 mmol/L)  
 $<50$  mg/dL (1.3 mmol/L)

---

Артериальное давление

$\geq 130 / \geq 85$  mm Hg

---

Глюкоза сыворотки натощак

$\geq 110$  mg/dL (6.0 mmol/L)

---

# ВОЗ: Метаболический синдром

В рабочее определение входят нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет и/или инсулинорезистентность вместе с двумя или более приведенными ниже признаками:

- **Гипертензия  $\geq 160/90$  mmHg**
- **Повышенные сывороточные уровни ТГ ( $\geq 1.7$  mmol/L, 150 mg/dL) и/или снижение ХС-ЛПВП (мужчины  $< 0.9$  mmol/L, 35 mg/dL; женщины  $< 1.0$  mmol/L, 39 mg/dL)**
- **Ожирение по центральному типу**
- **Микроальбуминурия (СПЭА  $\leq 20$   $\mu\text{g}/\text{min}$  или соотношение альбумин/креатинин  $\geq 20$  mg/g)**

СПЭА - скорость почечной экскреции  
альбумина

# Определение метаболического синдрома консенсуса IDF

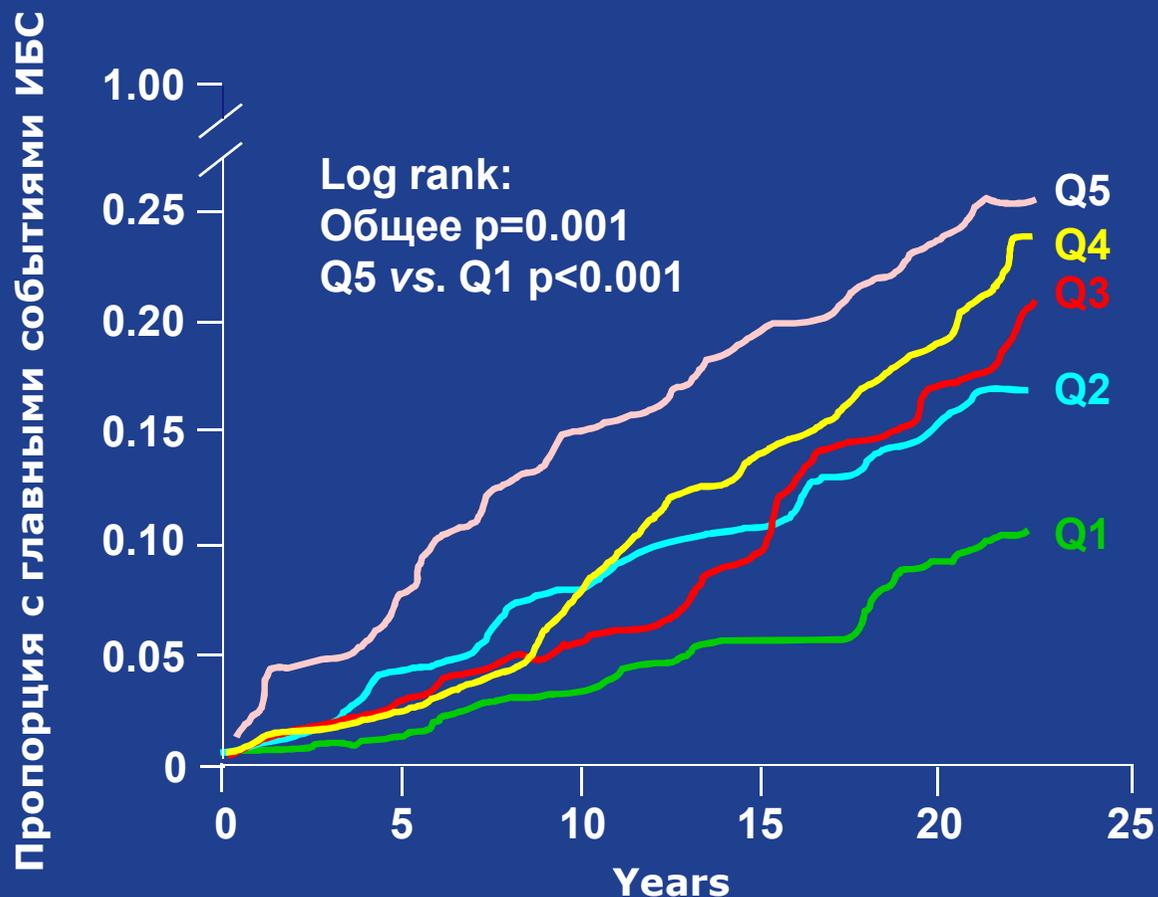
Новое определение IDF:

**Центральное ожирение: окружность талии  $\geq 94$  см для Европейских мужчин;  $\geq 80$  для Европейских женщин, с этническими специфическими значениями для прочих групп**

**Плюс 2 из приведенных факторов:**

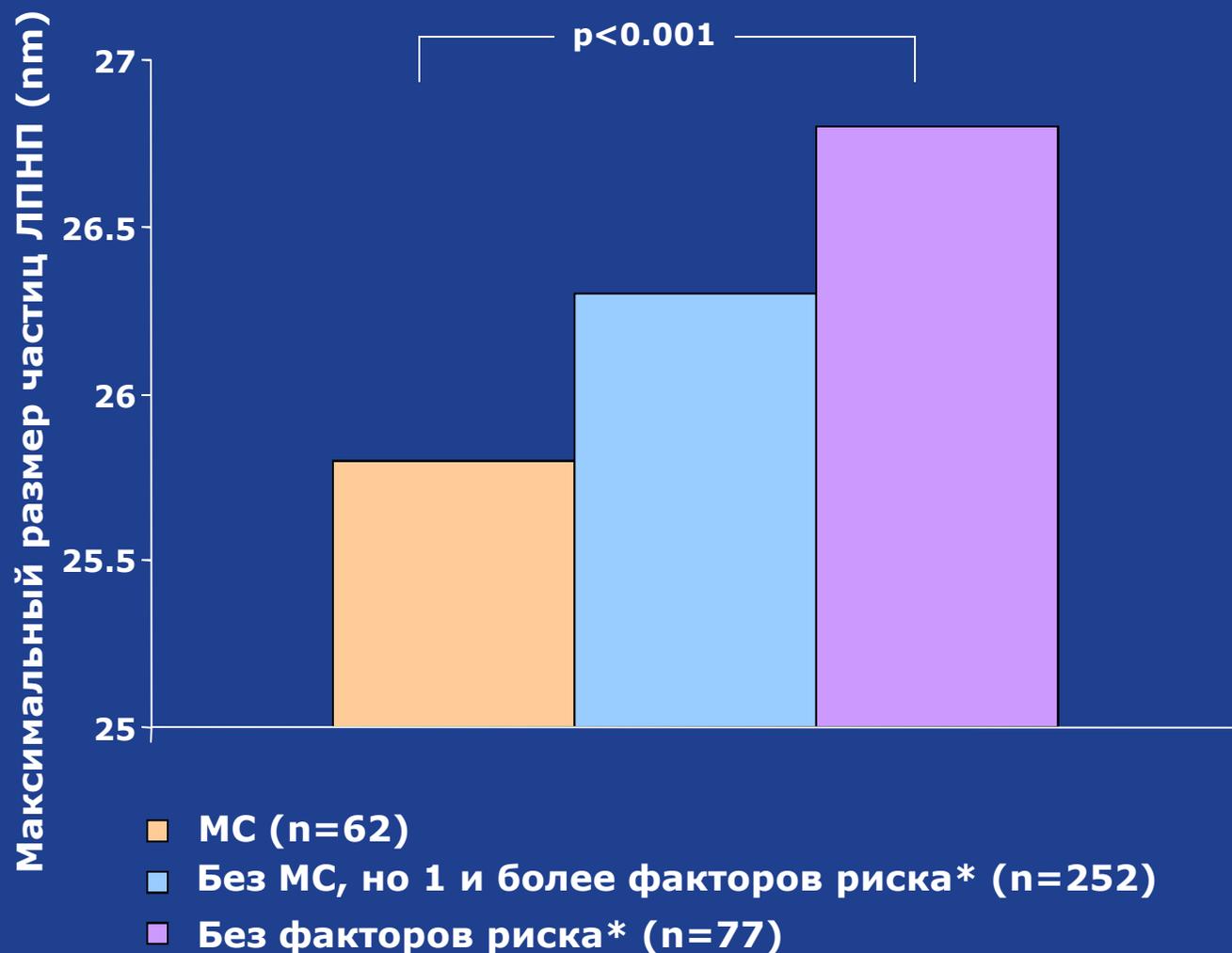
- **Повышенный уровень ТГ:  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) или необходимость специфического лечения данной липидной аномалии**
- **Сниженный уровень ХС-ЛПВП:  $< 40$  mg/dL (1.03 mmol/L) у мужчин и  $< 50$  mg/dL (1.29 mmol/L) у женщин или необходимость специфического лечения данной липидной аномалии**
- **Гипертензия:  $\geq 130/85$  mmHg или факт лечения ранее диагностированной гипертензии**
- **Повышенный тощаковый уровень сывороточной глюкозы (FPG)  $\geq 100$  mg/dL (5.6 mmol/L) или ранее диагностированный диабет II типа**

# Риск главных событий, связанных с ИБС, ассоциированных с высоким уровнем инсулина у мужчин без диабета



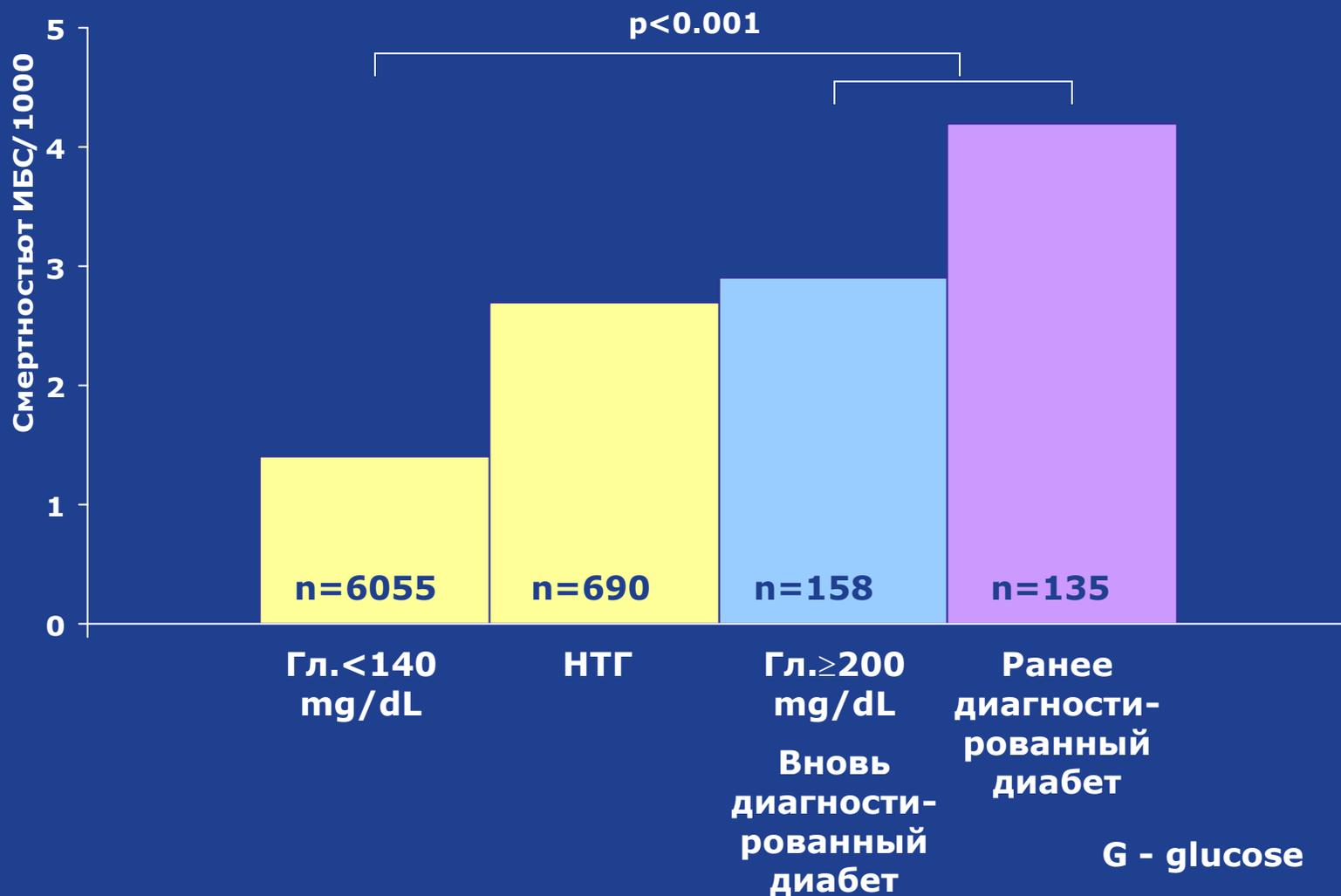
Q1 - Q5 = quintiles of the area under the curve (AUC) of insulin (Q1=lowest quintile; Q5=highest quintile).

# Размер частиц ЛПНП ассоциирован с метаболическим синдромом: AIR



МС – метаболический синдром, \*факторы риска МС

# Смертность от ИБС возрастает пропорционально: PARIS



**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ  
БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ  
В АСПЕКТЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА**

# Жировой гепатоз

- ❖ 70-е годы первые термины «диабетический гепатоз» и «жировой гепатоз», факт возможной трансформации жировой дистрофии в цирроз
- ❖ 1980 г. Ludwig, наблюдая характер изменений печени у больных ожирением и сахарным диабетом без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах, сформулировал понятие неалкогольного стеатогепатита

**пациенты с метаболическим синдромом  
имеют максимальный риск развития  
НЖБП**

( 20 )

Stefan N., Kantartzis K., Häring H.  
Endocrine Reviews. – 2008. – №29. – P. 939-960.

# Клиника НАЖБП

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	ХАРАКТЕРИСТИКА
Отсутствуют жалобы, обусловленные заболеванием печени	Типично
Избыточный вес	Часто
Инсулиннезависимый сахарный диабет	Часто
Астенический синдром	Часто
Дискомфорт или тяжесть в животе	Достаточно часто
Гепатомегалия	Типично
Ноющие боли в правом подреберье	Достаточно часто

# Экспертная группа Национальной липидной ассоциации США

**Повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) является дозозависимым класс-эффектом статинов**

**Терапевтические дозы статинов – повышение АСТ, АЛТ -1%**

**Максимальные дозы статинов или +эзитимиб – 2,4%**

ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. JACC 2002; 40: 567-72.



**Повышение трансаминаз наблюдается при  
лечении всеми дозами всех разрешенных к  
применению статинов**

Bottorff MB. Safety and statins: pharmacologic and clinical perspectives, Am J Manag Care 2004; 4(Suppl 2): S27-37

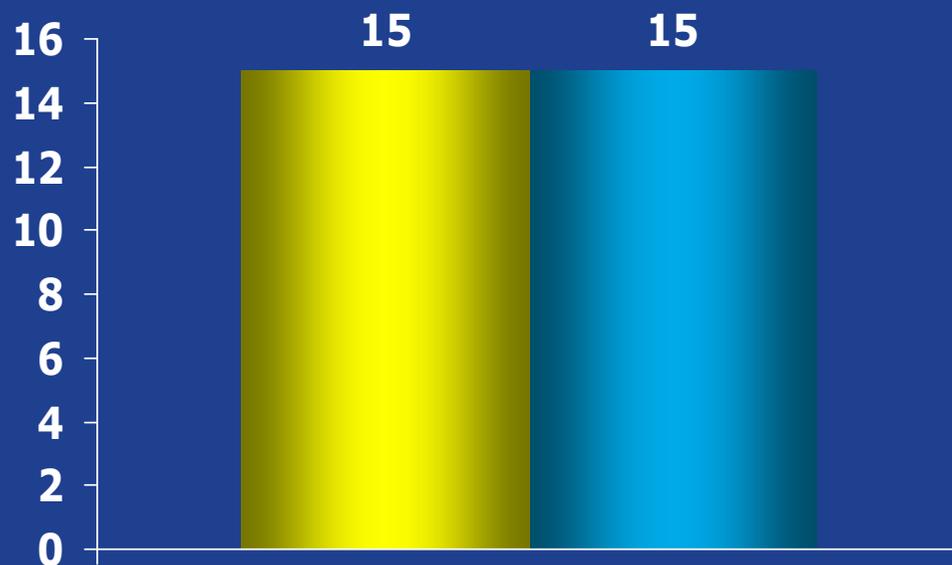
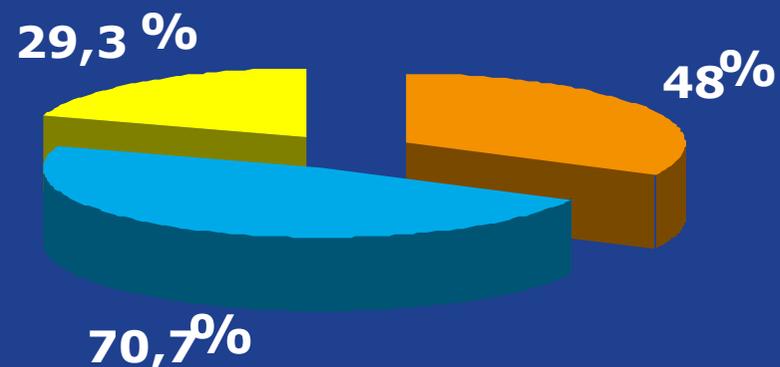
Bays H..2005. Am J Cardiol 2006; 97 (8A): 6C.27.

## Неалкогольный стеатогепатит и ИБС



**Гипертриглицеридемия,  
гиперхолестеринемия или их сочетание  
при НАСГ— у 20–81% больных**

# Характеристика обследованных больных с ИБС+стеатогепатит



- ГБ 2 ст
- Стенокардия 2-3 ФК
- Стенокардия 4 ФК

- Аторвастатин 10 мг+ УДХК
- Аторвастатин 20 мг

## Влияние УДХК на липидограмму

Показатель	До лечения	1-я группа	2-я группа
<b>ОХС, ммоль/л</b>	<b>7,95±2,12*</b>	6,01±2,18	<b>6,08±3,18</b>
<b>ТГ, ммоль/л</b>	<b>3,02±0,19*</b>	1,81±0,15	<b>1,79±0,44</b>
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	<b>4,87±1,23*</b>	3,14±1,12	<b>3,17±1,56</b>
<b>ЛПОНП, ммоль/л</b>	<b>0,98±0,07*</b>	0,73±0,03	<b>0,70±0,08</b>
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	<b>1,21±0,06*</b>	1,72±0,07	<b>1,78±0,08</b>
<b>ИА</b>	<b>4,7±1,06*</b>	4,02±0,93	<b>4,06±1,04</b>
<b>СРБ мг/мл</b>	<b>8,66±1,45</b>	7,28±1,64 ↓	<b>6,19±1,87</b> ** ↓

## Характеристика обследованных больных с ОКС с подъемом сегмента ST+СД тип 2

Показатели	Энтеросгель	Контроль
Количество больных	25	15
Гипергликемия >6,2 ммоль/л	25	15
Возраст	54,3±5,7 года	53,1±4,8 года
индекс массы тела -	27,1±7,3 кг/м <sup>2</sup>	27,5±5,2 кг/м <sup>2</sup>
Длительность ИБС+СД	10,0±7,1 года	9,8±6,2 года
Стенокардия II–III ФК	72,7%	70,5%
Стенокардия IV ФК	27,2%	29,5%

# Распределение больных с диабетической дислипидемией по группам



## ВЛИЯНИЕ ЭНТЕРОСГЕЛЯ НА ЛИПИДОГРАММУ У БОЛЬНЫХ С ОКС+СД 2 ТИПА

Показатель	Величина показателя		Δ%
	до лечения	после лечения	
ОХС, ммоль/л	7,05±0,51	6,77±0,38*	-4
ТГ, ммоль/л	2,04±0,15	1,73±0,13*	-15
ЛПНП, ммоль/л	4,89±1,05	3,91±0,92*	-20
ЛПОНП, ммоль/л	0,83±0,09	0,79±0,05*	-5
ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,03	1,43±0,08*	-39
Индекс атерогенности	4,9±1,01	4,27±0,91*	-13
СРБ мг/мл	8,88±1,56	6,11±0,89*	-31

## ВЛИЯНИЕ ЭНТЕРОСГЕЛЯ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ С ИБС+СД 2 ТИПА

Показатель	Величина показателя		Δ%
	до лечения	после лечения	
Глюкоза, ммоль/л	9,80±1,28	7,91±1,71*	-19
НbА 1с, мкмоль фруктозы/г Нb	7,36±2,56	6,10±1,95*	-17
АЛТ	40,91±3,54	35,67±2,98*	-13
АСТ	22,92±2,96	19,6±1,85*	-14

## **Выводы**

- **Атеросклероз ассоциируется с ССЗ, являющимися основной причиной смертности в развитых странах.**
- **Дислипидемия, особенно повышение ХС-ЛПНП и снижение ХС-ЛПВП, ассоциированы с высоким риском ССЗ**
- **Большие исследования статинов показали, что чем ниже достигается снижение ХС-ЛПНП, тем больше уменьшается риск СС событий.**
- **Диабет – фактор риска ССЗ, являющимися основной причиной смертности в развитых странах**
- **Дислипидемия ассоциирована с диабетом и/или метаболическим синдромом**
- **Существуют рекомендованные уровни сывороточных липидов для снижения заболеваемости и смертности вследствие дислипидемии. Предложенные рекомендации предполагают еще более жесткие рамки в будущем**