

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИНГИБИТОРОВ РЕДУКТАЗЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛ-КОЭНЗИМА

Облакулова Бону Фуркат кизи, Ибратов Ақтам Устемирович  
Джизакский государственный педагогический университет

**Аннотация:** Изобретенная во второй половине XX века, концепция факторов риска приобретает все большее значение для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, особенно атеросклероза.

**Ключевые слова:** Атеросклероз, статины, липиды, ЛНП, ЛОНП, ИБС, ХС, ЛПНП, гипополипидемический эффект.

Снижение уровня сахара в крови, как правило, увеличивает риск развития сердечных и сосудистых осложнений. На протяжении многих лет связующей нитью между сахарным диабетом, сердечно-сосудистой недостаточностью и диабетом была гипергликемия. Сахарный диабет является сложным и многогранным заболеванием, которое может быть вызвано различными факторами, в том числе инсулинорезистентностью, гиперкоагуляцией, артериальной гипертензией, дислипидемией и нарушением функции щитовидной железы. Корреляция образа жизни - одна из главных задач современной медицины. Контроль давления, глюкозы и липидов является важным компонентом такой терапии.

Среди методов липидмодифицирующей терапии ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) наиболее эффективно снижают уровень холестерина, а некоторые из них уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений. Снижение уровня холестерина плазмы на фоне длительного применения статинов сопровождается значительным уменьшением общей смертности и риска кардио- и цереброваскулярных событий, в том числе фатальных. [1]

Снижение под воздействием статинов синтеза ХС в печени и снижение внутриклеточного ХС стимулируют образование рецепторов к ЛНП и приводят к быстрому потреблению ЛНП и ЛОНП из кровотока. Важно отметить, что статины в основном действуют именно в печени, а активность ГМГ-КоА-редуктазы подавляется не полностью. Таким образом, не нарушается синтез гормонов, предшественником которых является холестерин, – кортикостероидов и половых гормонов. [2]

К настоящему времени можно с уверенностью сказать, что среди всех изученных препаратов, которые борются с холестерином, самым эффективным и безопасным является статины. Они являются ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А. С помощью этих препаратов была доказана их эффективность в широком спектре клинических исследований, включая те, которые имеют четкую доказательную базу и являются эталонными с точки зрения медицины, которая базируется на доказательствах. В последнее время были получены данные о необходимости применения статинов, в группах высокого риска ИБС, СД и др. у больных с «нормальным» уровнем холестерина. Новый целевой уровень ХсЛПНП у больных ИБС с высоким риском осложнений и расширение показаний к применению гипополипидемической терапии требуют повышения эффективности данного вида лечения. Решить поставленные задачи можно путем использования статинов с выраженным липидснижающим действием в больших дозах или их комбинации с другими липидмодифицирующими препаратами. [3]

Статины являются одним из самых безопасных классов препаратов, лечение ими переносится хорошо. [4,5] Статины обладают сосудистыми и плейотропными эффектами. На уровне сосудистой стенки они за счет уменьшения образования холестерина и ЛПНП увеличивают соотношение ЛПВП/ЛПНП, снижают включение холестерина в субинтиму сосудов, способствуют стабилизации уже существующих атеросклеротических бляшек за счет уменьшения липидного ядра, а следовательно, снижают риск разрыва бляшки и тромбообразования. Улучшение функционального состояния эндотелия сосудов на фоне терапии статинами связывают не только с их основным действием, но и с плейотропными эффектами. Статины различают по способу их получения: так, симвастатин, ловастатин и правастатин являются природно–синтезированными соединениями, получаемыми из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов, в то время как флувастатин, аторвастатин и розувастатин являются синтезированными препаратами. Особенностью статинов нового поколения (аторвастатин, розувастатин) является то, что они способны снижать уровень ХС у больных с резистентностью к другим гиполипидемическим средствам. Эти препараты оказывают более выраженный гиполипидемический эффект по сравнению с другими статинами. Кроме того, эффективность аторвастатина и розувастатина связывают с тем, что они значительно снижают уровень ТГ и лучше повышают уровень ЛПВП. Несмотря на обширную доказательную базу исследований, подтвердивших эффекты статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно–сосудистых заболеваний, эта группа лекарственных средств недостаточно широко используется в клинической практике. Правила постоянного и контролируемого приема статина кажутся простыми и очевидными, однако именно их несоблюдение сводит на нет все усилия и саму возможность эффективного контроля атеросклероза и его осложнений. Такая ситуация в лечении гиперлипидемии характерна не только для отечественной амбулаторной практики, но и для многих других стран. Формальное отношение к лечению гиперлипидемии – вероятно, самая распространенная и самая опасная причина безуспешного лечения атеросклероза, поскольку она наносит двойной вред: вводит в заблуждение и врача, и больного. Врач должен не просто формально назначать лечение статином, а регулярно контролировать его эффективность и знать, что ХС больного на фоне лечения удерживается на требуемом целевом уровне; пациент должен не только регулярно принимать таблетки, но и быть уверенным, что они снизили его ХС до нормального уровня. [6]

Статины уменьшают экспрессию тканевого фактора (ТФ). Именно ТФ является одним из основных инициаторов внутрисосудистого тромбообразования. Статины подавляют агрегацию тромбоцитов путем уменьшения образования тромбоксана А<sub>2</sub>, что снижает чувствительность тромбоцитов к действию веществ, обуславливающих агрегацию. [7]

Негативное влияние статинов на нервную ткань остается наименее изученным по сравнению с воздействием на другие органы и системы. Существуют отдельные сообщения, свидетельствующие о том, что назначение статинов может приводить к некоторому снижению когнитивной функции, особенно у пожилых пациентов. [8-11]

В 2004г общий объем продаж статинов составил 30,2 млрд. долл. США, что позволило им занять лидирующее положение в мире по этому показателю среди всех лекарственных препаратов. [12] Тенденция к широкому использованию высококачественных дженериков прослеживается не только в Узбекистане, но и во всем мире, в том числе в экономически развитых странах. Одним из главных преимуществ дженериков является сравнительно небольшая стоимость препаратов при высоком качестве и хорошем терапевтическом эффекте – очень близком, а

иногда и идентичном оригинальному препарату. Полное воспроизведение в дженерике состава и лекарственной формы оригинального препарата, соответствие действующим международным стандартам производства («качественной производственной практики» Good Manufacture Practice – GMP) называется фармацевтической эквивалентностью. Биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) – это идентичность фармацевтически эквивалентных лекарственных средств (оригинального и дженерика) по основным фармакокинетическим параметрам. Корректно проведенные исследования фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности практически гарантируют терапевтическую эквивалентность дженерика и оригинального препарата, т.е. одинаковую степень эффективности и безопасности лечения. Статины, производимые компанией KRKA, не отличаются от оригинальных препаратов и имеют доказанную химическую, фармацевтическую и терапевтическую эквивалентности. Уникальный собственный метод синтеза симвастатина получил патентную защиту в США и Европе. Качество получаемой данным способом активной субстанции доказано несколькими аналитическими методами, в т.ч. спектрофотометрией. Результаты, полученные при исследовании Вазилипа по степени снижения общего ХС и его фракций, сопоставимы с результатами крупнейших зарубежных исследований оригинального симвастатина.

Аторис (KRKA, Словения) – первый генерический аторвастатин, одобренный к применению в 15 странах Европы, является единственным препаратом, для которого доказана фармацевтическая и терапевтическая эквивалентности по отношению к оригинальному аторвастатину в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, прямом, сравнительном исследовании средств (оригинального и дженерика) по основным фармакокинетическим параметрам. Корректно проведенные исследования фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности практически гарантируют терапевтическую эквивалентность дженерика и оригинального препарата, т.е. одинаковую степень эффективности и безопасности лечения.

Статины, производимые компанией KRKA, не отличаются от оригинальных препаратов и имеют доказанную химическую, фармацевтическую и терапевтическую эквивалентности. Уникальный собственный метод синтеза симвастатина получил патентную защиту в США и Европе. Качество получаемой данным способом активной субстанции доказано несколькими аналитическими методами, в т.ч. спектрофотометрией. Результаты, полученные при исследовании Вазилипа по степени снижения общего ХС и его фракций, сопоставимы с результатами крупнейших зарубежных исследований оригинального симвастатина.

Аторис (KRKA, Словения) – первый дженерический аторвастатин, одобренный к применению в 15 странах Европы, является единственным препаратом, для которого доказана фармацевтическая и терапевтическая эквивалентности по отношению к оригинальному аторвастатину в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, прямом, сравнительном исследовании оторому снижению когнитивной функции, особенно у пожилых пациентов. [12]

**Заключение:** Лечение статинами патогенетически обосновано при атеросклерозе, ишемической болезни сердца и ишемическом инсульте. Эта группа препаратов в сочетании с модификацией образа жизни и питания может помочь предотвратить прогрессирование атеросклероза и продлить жизнь пациентов. Кроме того, статины не только способствуют нормализации липидного спектра, но и являются безопасными в применении и экономически эффективными с точки зрения соотношения "затраты-эффективность".

**Список литературы**

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
2. Ваулин Н. А. Аторвастатин во вторичной профилактике сердечнососудистых заболеваний //Медицинский совет. – 2014. – №. 11. – С. 33-37.
3. Карпов Ю. А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – Т. 1. – №. 2. – С. 48-53.
4. Grundy SM. The issue of statin safety. Where do we stand? Circulation 2005; 111:
5. Карпов ЮА, Сорокин ЕВ. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов. РМЖ 2003; 11 (19): 1041-1045.
6. Житникова, Л. М. "Новые" статины – новые возможности для врача и пациента / Л. М. Житникова // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 29. – С. 1832-1834. – EDN QZJAYP.
7. Драпкина О. М., Палаткина Л. О., Зятенкова Е. В. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов //Врач. – 2012. – Т. 9. – С. 5-8.
8. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. Pharmacotherapy 2003; 23: 166347.
9. Orsi A, Sherman O, Woldeeslassie Z. Simvastatin-associated memory loss. Pharmacotherapy 2001; 21: 76749. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. Am J Med 2000; 108: 538446.
10. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. Am J Med 2004; 117: 82349.
11. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. Am J Med 2000; 108: 538446.
12. Boh M, Opolski G, Polonski L, et al. Polowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny generycznej i referencyjnej u osób zwiększonego ryzyka wieńcowego z hiperlipidemia. Wydanie Specjalne, Kardiologia po Dyplomie 2006; 4411.