

Биохимический, структурный и клинический анализ плейотропных эффектов статинов

А.Н. Бритов¹, О.А. Гомазков^{2*}

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии;

²НИИ биологической и медицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН. Москва, Россия

Biochemical, structural and clinical analysis of statins' pleiotropic effects

A.N. Britov¹, O.A. Gomazkov^{2*}

¹State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies;

²V.N. Orekhovich Research Institute of Biological and Medical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

Предпринята попытка на основании анализа результатов клинических и экспериментальных исследований выстроить доказательную линию плейотропного действия статинов, которое подразумевает включение нескольких механизмов реализации их активности. Понятие плейотропности предполагает: (а) влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в организме; (б) дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной (единственной) мишени. Описаны патохимические механизмы эффектов статинов, как ингибиторов фермента редуктазы коэнзима А, с обоснованием того, что терапевтическое и побочное действия статинов не обязательно связаны с их влиянием на метаболизм липидов и снижением уровня холестерина.

Ключевые слова: статины, аторвастатин, симвастатин, холестерин, сосудистое воспаление, рабдомиолиз.

Based on the analysis of clinical and experimental studies, an attempt to explain pleiotropic effects of statins and their numerous action mechanisms has been performed. The pleiotropic effect concept includes: (a) medication effects on numerous targets, triggering various biochemical processes in the organism; b) the divergence of biochemical and pathophysiological processes triggered by one target. The pathochemical mechanisms of statins' effects as HMG-CoA reductase inhibitors are explained. The authors also justify the independence of therapeutic and adverse effects of statins from their lipid and cholesterol-related mechanisms of action.

Key words: Statins, atorvastatin, simvastatin, cholesterol, vascular inflammation, rhabdomyolysis.

В большой группе препаратов кардиоваскулярной терапии статины занимают особое место. Они относятся к числу эффективных средств первичной и вторичной профилактики заболеваний благодаря высокому гиполипидемическому эффекту. Современная медицина связывает риски развития инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии (АГ), ишемических инсультов (ИИ), почечной патологии и др. с высоким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и холестерина (ХС) ЛНП.

Получены многочисленные свидетельства весьма сложных патохимических изменений метаболизма липидов в организме, которые можно обозначить общим термином дислипидотеидемии (ДЛП). В последней редакции Российских рекомендаций "Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза" [1] дается подробная характеристика основных классов липопротеидов — комплексов липидов и транспортных белков. Современные медикаментозная терапия и немедикаментозные подходы

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 938-07-36

e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru

[¹Бритов А.Н. — вед.н.сотр. отдела разработки клинических методов вторичной профилактики, ²Гомазков О.А. (*контактное лицо) — главный научный сотрудник].

направлены главным образом на снижение концентрации ЛНП, а также на повышение концентрации антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП).

Клинические аспекты применения статинов

Исследование статинов, имеющее клинический опыт едва ли не более 20 лет, претерпело значительный прогресс в появлении новых препаратов этой группы и расширении профиля терапевтического воздействия и раскрытии биохимических и патофизиологических путей реализации их активности. Первым из препаратов этой группы был ловастатин, которому, согласно информации из PubMed, начиная с 1976г в реферируемых изданиях посвящено > 7 тыс. статей. В последние 5 лет интерес к ведущим статинам — симвастатину, аторвастатину, ловастатину, выравнивается, составляя > 700 публикаций в год (рисунок 1).

Клинический опыт применения статинов был обобщен в большой серии специальных исследований: ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack, Lipid-Lowering Therapy), ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid-Lowering Arm, CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, WOSCOPS (West of Scotland COronary Prevention Study), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation), IDEAL (Incremental Decrease in endpoints trough Agresive Lipid lowering), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), TNT (Treating to New Targets). Практически во всех исследованиях отмечается, что статинов характерен сходный профиль клинического применения, и их эффективность связывается, как правило, с доказанной способностью снижать уровень ХС в крови и тканях. Значительная часть клинических наблюдений, включая многоцентровые, рандомизированные исследования, подтверждает это положение [2].

Исследование 4S, выполненное на 4444 пациентах, продемонстрировало существенное снижение смертности и частоты осложнений при ишемической болезни сердца (ИБС). Выявлено также значительное уменьшение случаев нарушений мозгового кровообращения [3]. Из публикаций последнего периода можно отметить работы по аторвастатину (сравнительный анализ > 170 тыс. пациентов, включая больных сахарным диабетом (СД) [4]; розувастатину (исследования на пациентах с гиперхолестеринемией (ГХС) и высоким риском коронарной патологии [5,6]; симвастатину [7]. Серии исследований, выполненных с симвастолом

(“Gedeon Richter”), подтвердили его эффективность у пациентов с гиперлипопротеидемией (ГЛП) и ИБС [8,9]. Сведения об эффективности статинов при ДЛП и атеросклерозе стали в настоящее время хрестоматийными; не столь однозначна информация об их эффективности при другой сердечно-сосудистой патологии.

Примечательны данные об эффективности аторвастатина при сердечной недостаточности (СН). У 108 больных с патологией, не связанной с ИБС и с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35%, аторвастатин, применяемый в течение 12 мес., повышал ФВ ЛЖ с 0,33 до 0,37% ($p=0,01$) и статистически значимо снижал диастолический и систолический размеры полости ЛЖ. Благоприятные изменения показателей гемодинамики в группе лечения аторвастатином сопровождались снижением уровней маркеров воспаления — высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и повышением активности эритроцитарной супероксиддисмутазы (СОД) [10]. В крупном, рандомизированном исследовании, посвященном вторичной профилактике заболеваний сердца у женщин в пре- и постменопаузе HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study), наблюдалось снижение показателей общей смертности пациенток при терапии статинами. Было показано, что успех терапии статинами связан главным образом с более низкой распространенностью и более редкими новыми случаями мерцательной аритмии (МА) у данной категории больных, который зависел, таким образом, не только от снижения уровня холестерина. Известно, что МА в данной ситуации — неразрывное клиническое проявление хронической СН (ХСН) [11].

Однако ряд других публикаций, связанных с применением розувастатина, не подтвердили существенной эффективности терапии у больных с ХСН неишемического генеза. Итальянские исследователи изучили эффективность и безопасность терапии розувастатином (10 мг/сут.) у больных с ХСН, отобранных в 357 кардиологических центрах. 2285 больным с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) к базовой терапии был добавлен розувастатин. Сравнение динамики госпитализации и смертности в течение 4 лет в этой группе больных и группе плацебо не выявило различий [12]. В рандомизированном исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure) с участием 5011 пациентов (средний возраст 73 года) с ХСН II-IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ < 40%, больные получали на фоне базовой терапии розувастатин. Через 33 мес. лечения не удалось обнаружить различий с аналогичной группой, получавшей плацебо, по первичным конечным точкам и по смертности от любой причины. Частота коро-

нарных событий — внезапная смерть, фатальный и нефатальный ИМ, коронарная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, значимо не различались. Тем не менее, по двум конечным точкам: частоте последующих госпитализаций и нефатальных ишемических событий — ИМ и мозговой инсульт (МИ), имело место определенное преимущество терапии статинами [13].

Таким образом, несмотря на наличие противоречивых сведений, для большинства из разрешенных к клиническому применению статинов определяется чрезвычайно широкий спектр медицинского назначения. Аторвастатин, например, согласно базе данных Integrity, относится к терапевтической группе терапии не только нарушений липидного обмена и коронарной болезни (КБС), но и при аритмогенных расстройствах сердца, сосудистой деменции, рассеянном склерозе, лимфоме (но не лимфогрануломатозе), системной волчанке, офтальмологических нарушениях и др.

Публикации последних лет сообщают об успешных попытках терапии статинами первичного билиарного цирроза печени или хронического холестаза [14]. Клинические исследования демонстрируют позитивное действие статинов при ревматоидном артрите [15]. Аторвастатин и симвастатин уменьшали патологические проявления и снижали уровень СРБ в крови, генерализованного васкулярного маркера воспалительного процесса. У больных, леченых преднизолоном, снижалась потребность в гормоне и уменьшалось ограничение в подвижности суставов [16]. На большой когорте пациентов с ревматоидным артритом установлено благоприятное действие статинов, констатируемое по данным болевой симптоматики, а также снижению размеров суставной опухоли [17].

Многолетний анализ применения статинов у пациентов с болезнью Альцгеймера — 6992 случаев в течение 9 лет, в Rotterdam Study [18], позволил сделать вывод об их позитивном влиянии. Эффект статинов не ассоциировался с холестерином понижающей активностью, поскольку другие гиполипидемические препараты не снижали риски болезни Альцгеймера. Более ранние исследования, выполненные на 46 пациентах, показали значительное улучшение когнитивных показателей при 12-месячной терапии аторвастатином [19]. При сравнении эффектов лечения аторвастатином и ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезилом в рамках многоцентрового рандомизированного исследования LEADe (Lipitor's Effect in Alzheimer Dementia) [20] установлен преимущественный эффект аторвастатина (особенно в комбинации с донепезилом), констатируемый по тестам когнитивной шкалы болезни Альцгеймера. У пациентов с повышенным риском развития болезни Альцгеймера симвастатин способствовал улучшению когнитивной функции,

не влияя существенно на А-β42 и тау-белки, маркеры нейродегенеративных процессов [21].

Однако ряд других исследований не подтверждает этих заключений. В публикации, обобщающей Cache County Study на 5092 пациентах старшего возраста, делается вывод об отсутствии существенного влияния статинов на развитие деменции Альцгеймеровского типа [22]. Более позднее исследование на 929 пациентах с нейропатологией и нарушениями когнитивной функции, предпринятое с использованием 19 нейропсихологических тестов, не выявило эффективности статинов в случаях, относящихся к болезни Альцгеймера, изменений уровня когнитивных процессов или инфаркта мозга по данным биопсийного анализа [23].

Связь ГХС и опасности развития ИИ косвенно рассматривалась в большой серии специальных работ. На базе опыта > 40 тыс. пациентов с коронарной патологией установлено, что терапия статинами снижала риск фатального и нефатального МИ на 19-50%. Наибольший эффект констатировали для аторвастатина при использовании высоких доз препарата (исследование MIRACL). Как показал опыт исследования SPARCL, терапия аторвастатином была также эффективна при коррекции постинсультных осложнений или в случаях кратковременных транзиторных ишемических атак [2]. В рамках открытого исследования на 45 больных в возрасте 18-45 лет с рассеянным склерозом установлен позитивный эффект 6-месячной терапии симвастатином (80 мг/сут.), который констатировали по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ). Отмечено заметное снижение среднего числа и объема гадолиниевых меток, фиксирующих нейрональное повреждение [24]. Однако в обзоре [25], ретроспективно обобщающем результаты 41 исследования (~ 200. пациентов), не отмечено заметного влияния длительного (до 6 мес.) применения статинов на клинические показатели бокового амиотрофического склероза.

Первичные клинические исследования статинов ассоциировались с их остеопротективным действием. При описании отдельных клинических случаев и в рамках проспективных, рандомизированных исследований было установлено, что симвастатин позитивно влиял на минеральную плотность костей у пациенток с менопаузальной патологией [26]. Мета-анализ 21 исследования (2971 случай) подтвердил, что статины значительно увеличивают минеральную плотность бедренной кости и сустава при продолжительной терапии у женщин с постменопаузальным синдромом [27]. Однако есть данные, свидетельствующие, что у пациенток с выраженной ДЛП применение аторвастатина в течение 52 нед. не обнаружило существенной разницы с плацебо по данным плотности костной ткани для отростков поясничного отдела; также отсутствовали различия по уровням биомаркеров метаболизма костной ткани [28].

Позитивное действие статинов подтверждается исследованиями на модели костной резорбции, вызываемой у кроликов с тиро-паратироидэктомией, где было установлено эффективное торможение остеодеструктивных процессов [29]. Молекулярный анализ свидетельствует, что супрессия остеокластогенеза симвастатином обусловлена влиянием на сигнальные белки группы RANKL (Рецептор-Активатор NF-каппаВ Лиганд), ответственные за дифференцировку моноцитарных клеток в остеокласты [30].

Суммируя изложенные выше данные, следует отметить, что в связи с существенным расширением показаний к применению статинов все чаще стали использовать понятие “плейотропного” действия, которое подразумевает включение нескольких механизмов реализации их активности. Во избежание неточности толкований необходимо определить, что понятие “плейотропности” предполагает:

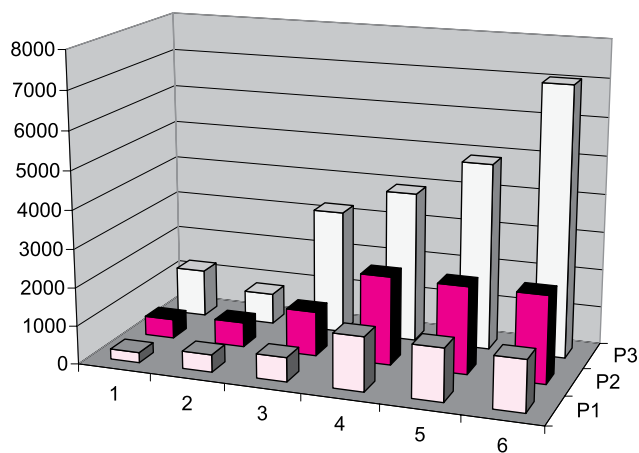
- влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в организме;
- дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной (единственной) мишени.

В данной статье предпринята попытка на основании анализа результатов клинических и экспериментальных исследований последнего времени выстроить доказательную линию плейотропного действия статинов.

Молекулярные и клеточные механизмы действия статинов

Изначально принято считать, что основным терапевтический эффект практически всех препаратов группы статинов связан с ингибированием 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы, фермента, катализирующего образование ЛНП, их окисленных форм и ХС ЛНП. Как следствие имеет место повышение экспрессии рецепторов к ЛНП в гепатоцитах и удаление предшественников ХС из циркулирующей крови. Этот первичный механизм объясняет способность статинов препятствовать развитию ГХС и понижать риск атеросклероза, предотвращая или нивелируя сосудистую патологию и ишемические повреждения сердца.

В 1996г впервые было высказано “одиозное” суждение, что действие статинов есть нечто большее, чем только снижение ХС (“statins do more than just lower cholesterol”) [31]. Идет накопление результатов клинических исследований, где показано, что статины снижают риски сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности у пациентов с невысоким уровнем ХС [32]. Исходно постулируется, что липид-нивелирующий и антихолестериновый эффекты статинов не только снижают риски атеросклероза и формирования атеросклеротических бляшек, но и корректируют связанные с этими



Примечание: 1 – правастатин; 2 – розувастатин; 3 – флувастатин; 4 – аторвастатин; 5 – симвастатин; 6 – ловастатин. P1 – данные за последний год; P2 – за 5 лет; P3 – за 10 лет. По оси ординат – общее число публикаций.

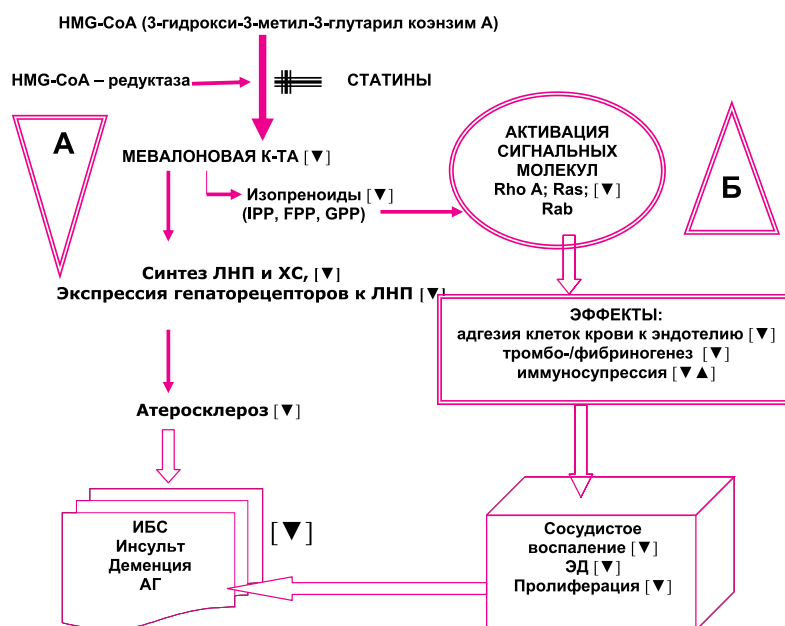
Рис. 1 Число публикаций с упоминанием статинов по годам из базы данных PubMed.

событиями процессы сосудистого воспаления. Аторвастатин, назначаемый в течение 6 мес. больным с высоким риском коронарной патологии снижал уровень Р-селектина, СРБ и других маркеров воспаления, препятствовал регрессии интимы коронарных сосудов и увеличивал сосудистую реакцию на ацетилхолин как показатель улучшения функции эндотелия [33]. 12-недельная терапия симвастатином в дозах 10 и 80 мг/сут. снижала уровень биомаркеров: СРБ, матриксной металлопротеиназы-9, фактора NF-каппаВ, а также факторов окислительного стресса (ОС) [34].

В большом рандомизированном исследовании на 17802 пациентах с уровнем ХС ЛНП > 130 мг/дл (3,36 ммоль/л) и повышенным содержанием СРБ розувастатин при применении в среднем в течение 2 лет снижал эти показатели на 37-50% [35]. Таким образом, вазопротективное действие статина оказывалось эффективным у пациентов без выраженной ГЛП.

Суммируя результаты 22 клинических исследований, в которых эффекты статинов могут быть не связаны непосредственно с их влиянием на уровень ХС [20], перечень заболеваний, где были успешно апробированы аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин включал: болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, острый ИИ, патологию костной ткани, хроническое заболевание почек и др. Рассмотрение специфичности и темпов патологического процесса позволяет во многих случаях говорить о соучастии других механизмов протективного действия статинов.

Многочисленные эксперименты in vitro доказывают непосредственное значение статинов в качестве противовоспалительных средств. Ловастатин тормозил мобилизацию лейкоцитов на модели воспаления; при этом кратковременная аппликация препарата тормозила активность ГМГ-



Примечание: РР и FPP = изопреноиды (изопренил/фарнезил-пирофосфаты). При соединении с гуанилтрифосфатом (GTP), реакция фамезилиации, при участии сигнального белка Ras запускаются процессы ОС. GPP = геранил-геранилфосфат. При взаимодействии с сигнальными белками Rho, Ras, Rab (реакция геранил-геранилиции) запускаются процессы ОК, опосредующие процессы миграции и пролиферации. Блокада этих процессов на уровне мевалоновой кислоты обуславливает плеiotропное терапевтическое действие статинов. А = препятствие образования ХС; Б = блокада сигнального пути действия изопреноидов. [▼] – ослабление эффекта. Расхождение во времени: эффект статинов: блокада изопреноидов – 20-30 ч; блокада синтеза ХС 6-7 дней.

Рис. 2 Плеiotропное действие статинов. Молекулярные механизмы.

КоА редуктазы в печени крыс, но не влияла на уровень ХС в крови [36]. Поскольку механизм сосудистого воспаления включает множественный каскад молекулярных факторов, влияющих на адгезию клеток крови и сосудов, было исследовано влияние статинов на эти процессы в модельных (in vitro) комбинациях. Исследования показали, что статины препятствовали адгезии за счет торможения экспрессии хемокинов (MCP-1) и цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) в активированных лейкоцитах и эндотелиальных клетках [37-39].

В недавних работах in vitro установлено влияние статинов на уровень факторов воспаления в эндотелиальных клетках пуповины человека в условиях провоцируемого воспаления. Было показано, что предобработка этих клеток симвастатином нивелировала признаки воспаления, вызываемые добавлением СРБ или гомоцистеина, за счет снижения экспрессии фактора NF- κ B, внутриклеточного белка адгезии (ICAM-1), ИЛ-6, ФНО- α и др. [40-41]. Было установлено, что ловастатин, вносимый в суспензию эндотелиальных клеток, дозозависимо снижал синтез арахидоновой кислоты и тормозил активность фосфолипазы А [42]. Как следствие, отмечено уменьшение продукции простаглицина и торможение активности циклооксигеназы-1, компонентов, индуцирующих каскад процессов сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Симвастатин уменьшал также эндотелиальную адгезию моноцитов, вызываемую ангиотензином

II (АТII), и нивелировал уровень продуктов перекисного окисления – ОС [43]. В опытах in vitro с изолированными полиморфоядерными лейкоцитами и на пациентах с высоким риском ССЗ было установлено, что симвастатин и ловастатин подавляли экспрессию ангиотензиновых рецепторов АТ₁, препятствуя проокислительному и провоспалительному действию АТ II [44,45]. Эти данные указывают на то, что протективный эффект статинов в отношении сосудистого воспаления может быть реализован вне влияния на метаболизм липидов и ХС.

На изолированном сердце крысы симвастатин, добавляемый непосредственно в перфузионную среду в дозе 10 мкмоль/л, предупреждал нарушения сократительной функции (показатели +dP/dt_{max}), вызываемые 20-минутной ишемией и реперфузией. Важно отметить, что предварительная аппликация симвастатина не оказывала такого защитного действия [46]. Потребление аторвастатина с питьевой водой в течение 3 дней уменьшала размеры ИМ у крыс, вызываемые ишемией и реперфузией. Такой эффект аторвастатина был связан с активацией синтеза оксида азота (NO) в миокарде и противодействием ОС [47]. Недавние исследования, выполненные на клеточном и молекулярном уровнях показывают, что аппликация ловастатина изменяла конструкцию трабекулярных клеток цитоскелета, и этот механизм был сопряжен с экспрессией цитоплазматических G-белков, которые имеют немаловажное значение при нарушении

сократительной функции миокарда [48]. Ловастатин защищал стволовые мезенхимальные клетки от апоптоза, блокируя активность каспазного механизма и активируя экспрессию сигнальных антиапоптотических белков PI3K/Akt ERK1/2. Эти данные расцениваются как возможность использования статинов в трансплантационной кардиологии [49].

Пути и формы реализации плейотропных эффектов статинов

Приведенные сведения позволяют по-новому оценить биохимический механизм действия статинов, традиционно связываемого с торможением синтеза ЛНП и ХС. В последние годы появились публикации, в которых ставится под сомнение исключительно “антихолестериновый” принцип клинической эффективности статинов и на многих фактах обосновывается плейотропное (многофакторное) их действие. Например: “Эффекты иные, нежели липид-снижающее действие или его следствие определяют полезность статинов. Эти эффекты предполагают улучшение функции сосудистого эндотелия, ремоделирования миокарда, изменения реологии крови, антиоксидантное, противовоспалительное и противогипертензивное действие” [50].

Разгадка своеобразной интриги состоит в том, что вырисовываются биохимические пути, не учитываемые ранее в оценке эффекта статинов как ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы. Принято считать, что образующаяся под влиянием 3-гидрокси-3-метил-3-глутарил Коэнзима А мевалоновая кислота служит основным продуктом синтеза ХС. Блокада ее образования наблюдается в первые 1-2 ч после применения статинов (снижение уровня мевалоновой кислоты на 79%). Однако снижение уровня ЛНП в печени становится заметным через 24 ч (-10%) и существенным (до 60%) – через 6-7 суток [51-53].

На рисунке 2 показаны варианты холестерин-зависимой и холестерин-независимой реализации патофизиологического механизма сосудистого воспаления и ЭД, которые могут быть ограничены применением статинов. Метаболизм мевалоновой кислоты включает также образование ее метаболитов – изопреноидов с последующей экспрессией мембранных сигнальных белков (Rho, Ras, Rab), семейства ключевых факторов, способствующих образованию цитоскелетного ансамбля и последующей пролиферации, активации тромбоцитов и генерирования суперактивных радикалов [54-59]. Блокада статинами “изопреноидного” пути метаболизма мевалоновой кислоты модулирует реализацию эффектов сигнальных белков, защищая сосудистые и кардиальные миоциты от деструктивных влияний ОС.

Пробирочные исследования клинического материала конкретизируют механизм действия статинов. Получаемые из крови больных ревматоидным артритом синовиальные фибробласты подвер-

гались воздействию небольших доз симвастатина (0,005-10 мкмоль, 12 часов). Результаты показали снижение содержания в этих клетках медиаторов воспаления – ИЛ-6 и -8; симвастатин также тормозил пролиферацию синовиальных фибробластов, индуцируемую ФНО- α . В культивируемых с большими дозами симвастатина (1-50 мкмоль) фибробластах имело место существенное снижение показателей апоптоза – каспаз-3 и -9 [56]. Этот механизм действия статина связывают с блокадой нуклеарного фактора κB (NF- κB), индуцирующего активацию провоспалительных ИЛ в синовиоцитах больных ревматизмом [57,58].

Возвращаясь к клиническим исследованиям, становится понятным, почему использование даже высоких доз симвастатина и аторвастатина в течение короткого воздействия не влияет существенно на метаболизм ХС в мозге [59]. У больных с острым ИИ ловастатин, применяемый в течение только 3 дней, способствовал защите мозга в первой фазе заболевания (многоцентровое исследование NeuroSTAR – The **Neu**roprotection with Statin Therapy for Acute **R**ecovery Trial) [60].

Эти и другие клинические работы, свидетельствующие о “нехолестериновом” механизме действия статинов, дополняют данные, полученные в экспериментах. Симвастатин снижал за счет стимулирования синтеза NO вазоспазм, вызываемый субарахноидальной геморрагией [61]. Ловастатин способствовал образованию “мембранных шпиков”, содержащих галактосфинголипиды в культуре олигодендроцитов. Этот эффект, ассоциируемый с торможением локального синтеза ХС в нервных клетках, может быть использован в терапии демиелиновой нейропатологии [62]. Комбинация ловастатина и ролипрама (ингибитора фосфодиэстеразы-4) уменьшала проявления экспериментального аутоиммунного энцефалита, клинической модели демиелинизации при патологии рассеянного склероза [63]. Диета крыс, насыщенная ловастатином, усиливала антидепрессантное действие флюоксетина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина [64]. В целом, эти результаты обосновывают новые формы применения статинов в терапии различных форм хронической и острой цереброваскулярной патологии [2,65].

Ряд работ доказывает возможность использования статинов для терапии опухолевых заболеваний. Обзор обобщает большой материал экспериментальных и предклинических работ, которые свидетельствуют об эффектах и молекулярных механизмах противоопухолевой активности статинов [66]. Авторы говорят о “драматическом наплыве” новой информации относительно хемопротективных эффектов статинов. Супрессивное действие статинов связывают с их проапоптотическими свойствами: включением изопренолового (фарнезил-геранилгеранилового) пути метаболизма мевалоновой

кислоты (рисунок 2), экспрессией сигнальных белков и активацией митохондриальных факторов программируемой гибели клеток [67,68]. Ловастатин и правастатин в опытах на клетках яичниках мыши снижали число метастазирующих клеток. Эффект статинов был связан с механизмом включения апоптоза при участии проапоптотического белка Bim [69] и подавлением экспрессии белка RhoA, ответственного за прогрессирующий рост опухоли [70]. Однако “клиническая доказательность эффективности статинов в онкологии, по-видимому, все еще нуждается в большем оптимизме” [71].

Еще одно направление работ свидетельствует, что статины взаимодействуют непосредственно с лимфоцит-ассоциированным антигеном и препятствуют связыванию ICAM с Т-клетками. Эти исследования открывают новый механизм действия статинов как иммуномодуляторов, и возможность их применения в трансплантологии [72]. Получены результаты позитивного действия симвастатина и правастатина при трансплантации сердца [73]. Эффекты симвастатина связывались с улучшением эндотелиальной функции коронарных сосудов и сниженной экспрессией лейкоцитов при трансплантации сердца у человека [74]. В рамках многоцентрового, рандомизированного исследования установлено, что правастатин и флувастатин препятствовали тканевому отторжению при трансплантации почки [75,76]. Эти данные дополняет информация, полученная в эксперименте на крысах: правастатин тормозил активность естественного киллера фактора выживания клеток трансплантированной печени [77].

Статины рассматриваются также как модуляторы аутоиммунной патологии нервной системы. На модели рассеянного склероза установлено, что аторвастатин снижал экспрессию адгезивных молекул на Т-клетках за счет влияния на баланс Th1/Th2 цитокинов, подавляя активность матриксной металлопротеиназы-9 и реактивность рецепторов хемокинов на иммунных клетках [78].

Таким образом, действие статинов, блокирующее активность ГМГ-КоА редуктазы, и торможение биосинтеза изопrenoидов может альтернативным путем влиять на механизмы транслокации сигнальных молекул, изменения экстра- и интраклеточной регуляции и взаимодействия клеточных элементов в циркуляторном русле и в тканях. Этот вариант по времени реализации и действия на другие фармакотерапевтические мишени принципиально отличается от пути торможения синтеза ЛНП и ХС и объясняет плейотропное действие статинов в клинике.

Побочные эффекты при терапии статинами

Хотя статины относятся к лекарственным средствам с минимальными по частоте побочными эффектами, считать их совершенно безвредными было бы неверным. Наиболее серьезным осложне-

нием при терапии статинами является поражения мышечной ткани: миалгия и миопатия (до 3%) и, как крайнее проявление этой патологии, рабдомиолиз, т. е. распад поперечнополосатых мышц. В некоторых случаях, например, при поражении диафрагмы это может привести к летальному исходу. При указанных поражениях мышечной ткани имеет место резкое, 4-10-кратное, повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки крови. Как правило, даже начальные признаки рабдомиолиза сопровождаются острой почечной недостаточностью из-за миоглобинурии, по аналогии с синдромом раздавливания. Анализ 21 рандомизированного, клинического исследования, охватившего 180 тыс. человеко-лет наблюдений, позволил утверждать, что миопатии случаются в 5 случаях на 100 тыс., а рабдомиолиз в 1,6 – на 100 тыс. человеко-лет наблюдений [79]. Полагают, что в большей мере рабдомиолиз связан с применением высоких доз статинов [80,81]. Менее тяжелые симптомы поражения мышц, такие как мышечные боли, мышечная слабость или судороги, встречаются менее чем у 5% пациентов, принимающих статины в обычных терапевтических дозах [82].

Исследования 1997-2000 гг. анализируют случаи рабдомиолиза для отдельных статинов. Среди 871 сообщений 35% ассоциировалось с симвастатином; 31,9% – с церивастатином; 12,2% – с аторвастатином; 11,8% – с правастатином; 6,7% – с ловастатином и 1,7% – с флувастатином [83]. Для определения механизма миоцитотоксичности, связанной со статинами, проведены исследования на эмбриональных клетках с миосаркомой. Установлено, что холестерин-понижающее действие цервистатина, симвастатина, флувастатина, аторвастатина и других не коррелировало с коэффициентами цитотоксичности [84]. Очевидно, важен также генетический аспект: при исследовании 85 пациентов, лечившихся симвастатином (80 мг/сут.), установлена связь между частотой возникновения миопатии и генетической приверженностью пациентов к этому заболеванию. Риск возникновения негативных эффектов симвастатина был в 4-5 раз выше у субъектов с нуклеотидным полиморфизмом, который ассоциируется с риском миопатии [85].

Помимо длительного применения больших доз статинов, предрасполагающими факторами мышечных поражений могут быть также почечная недостаточность, печеночная дисфункция, гипотиреоз, исходная мышечная слабость, принадлежность к женскому полу, а также использование других лекарств, конкурентно взаимодействующих со статинами. Следует отметить усиление негативных эффектов при одновременном назначении со статинами ингибиторов цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19) [86,87]. Повышенную активность цитохрома P450 могут спровоцировать некоторые антибиотики, противогрибко-

вые средства, верапамил, сок грейпфрута. На основании анализа 20 рандомизированных исследований было констатировано, что случаи рабдомиолиза наблюдались в 10 раз чаще при комбинации статинов с гемфиброзилом, который ингибирует глюкоронизацию статинов. Побочный эффект составлял 4,2 на 100 тыс. человеко-лет для ловастатина, симвастатина или аторвастатина и был существенно выше, чем при использовании флувастатина. Такое различие связывают с тем, что статины первой группы подвержены окислению цитохромом P450 3A4 (который испытывает также ингибирование многими другими продуктами), тогда как флувастатин названным цитохромом не окисляется [79].

Ряд исследований отмечает возможность потенциального риска нейропатии при терапии статинами, хотя и минимально выраженной [88]. В исследовании HPS (Heart Protection Study Collaborative Group) [89] наблюдались 20536 больных, лечившихся симвастатином или плацебо. Нейропатии наблюдались в 11 и 8 случаях, соответственно. В исследовании PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) [90], где под наблюдением были 5804 пациента пожилого возраста, какие-либо признаки поражения нервной системы при терапии статинами отсутствовали.

В то же время опубликованы клинические данные 16 случаев, где можно подозревать наличие причинной связи лечения симвастатином и симптомов нейропатии [91]. Следует упомянуть мета-анализ 4 крупных, рандомизированных исследований, показавший значительную вероятность неврологических осложнений при систематической терапии статинами. Риск этих осложнений составлял 12 на 100 тыс. человеко-лет [79].

Еще одним побочным эффектом терапии статинами является гиперферментемия: чаще всего отмечается повышение уровня трансаминаз печени, которое может быть весьма значительным, иногда втрое превышающим верхний предел нормы. Такой эффект наблюдается у 1% пациентов при использовании средних терапевтических доз, а при высоких дозах статинов (например, 80 мг/сут. аторвастатина) или до 3% при комбинации статинов с другими липид-снижающими средствами (эзетимиб, фенофибрат и др.) [92]. В практическом плане при возникновении гиперферментемии следует, во избежание синдрома отмены, придерживаться тактики снижения суточной дозы и/или перехода на другое липид-снижающее средство.

В больших рандомизированных исследованиях: Pravastatin Pooling Project, CARE, LIPID, WOSCOPS, подчеркивается, что нарушения функции почек наблюдались лишь при назначении очень больших суточных доз (розувастатин по 80 мг/сут.), когда отмечались более частые случаи протеинурии в группе терапии по сравнению с группой плацебо

[93]. В то же время при дозе до 40 мг/сут. частота случаев протеинурии в группах терапии и плацебо не различалась [94]. Таким образом, при длительной терапии статинами обычными терапевтическими дозами, по-видимому, не следует опасаться осложнений со стороны функции почек. Показателен в этом плане мета-анализ 10 клинических исследований, где было отмечено, что терапия статинами скорее способствует урежению случаев пониженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии. Такая благоприятная тенденция прослеживалась и у пациентов с СД и поражением почек [95]. Обнаружена тенденция к снижению уровня креатинина сыворотки крови и повышению СКФ у > 10 тыс. больных, получавших в течение 4 лет розувастатин; значительная часть этих пациентов страдала СД 2 типа [96].

Суммируя изложенные выше сведения, следует полагать, что биохимические механизмы как благоприятного для организма воздействия статинов, так и нежелательных побочных эффектов могут быть следствием развития биохимических процессов по изопреноидному варианту. Поэтому механизмы их реализации, если не идентичны, то, во всяком случае, весьма близки. Некоторое понимание этого механизма следует из экспериментов с линией эмбриональных клеток рабдомиосаркомы, на которых была исследована цитотоксичность некоторых статинов. В ряду возрастающей цитотоксичности: церивастатин > симвастатин > флувастатин > аторвастатин > ловастатин > питавастатин >> розувастатин установлена увеличенная активность апоптоз-индуцирующих каспазных ферментов. Существенно, что ХС-понижающий потенциал этих статинов не ассоциировался с упомянутым механизмом мио-/цитотоксичности [97].

Один из механизмов, объясняющих побочные эффекты, — блокада синтеза коэнзима Q-10, ключевого компонента метаболизма фермента пиррофосфата (рисунок 2). Статины блокируют продукцию фарнезил пиррофосфата и соответственно влияют на синтез коэнзима Q10, важного фактора продукции макроэргических фосфатов митохондриями. Это объясняет правомерность гипотезы, что статины, приводя к дефициту коэнзима Q10, являются причиной миопатии. Супплементация коэнзимом Q10 (100 мг/сут.) на фоне терапии статином снижала симптомы мышечной боли на 40% [98].

Заключение

Традиционное представление статинов, как группы эффективных препаратов лечения ССЗ, связывается с их способностью снижать уровень ЛНП и ХС. Исходно постулируется, что липид-нивелирующий и антихолестериновый эффекты статинов не только снижают риски атеросклероза и формирования атеросклеротических бляшек, но и корректируют связанные с этими событиями

процессы сосудистого воспаления. Расширяющийся спектр терапевтического применения статинов позволяет говорить о более глубоком патохимическом механизме действия. Большинство из разрешенных к применению статинов используется для терапии не только нарушений липидного обмена, атеросклероза и КБС, но и при аритмогенных расстройствах сердца, сосудистой деменции, рассеянном склерозе, лимфоме, системной волчанке, офтальмологических нарушениях и др.

В этой связи для статинов все чаще используется понятие “плейотропного” действия, которое подразумевает включение нескольких, различающихся, механизмов реализации их активности. Понятие плейотропности предполагает: влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в организме; дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной мишени.

Метаболизм мевалоновой кислоты и последующий синтез ХС включают также образование

метаболитов — изопреноидов с последующей экспрессией регуляторных мембранных белков, участвующих в образовании цитоскелетного ансамбля, последующей пролиферации, а также синтеза адгезивных молекул и генерирования суперактивных радикалов. Блокада статинами второго пути метаболизма мевалоновой кислоты влияет на эти процессы, защищая васкулярные и кардиальные клетки от деструктивных влияний.

В данной статье предпринята попытка на основании анализа результатов клинических и экспериментальных исследований последнего времени выстроить доказательную линию плейотропного действия статинов.

В работе представлены клинические данные побочных эффектов терапии статинами. Патохимический механизм и его нивелирование также ассоциируются с реализацией “плейотропного” варианта действия статинов, как традиционных ингибиторов редуктазы коэнзима А, ключевого фермента метаболизма мевалоновой кислоты.

Литература

1. ВНОК. Национальные клинические рекомендации “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза”. Москва 2009; 231-50.
2. Gaspardone A, Arca M. Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention. *Drugs* 2007; 67 (Suppl 1): 55-62.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
4. Jacobson TA, Wertz DA, Hoy T, et al. Comparison of cardiovascular event rates in patients without cardiovascular disease in whom atorvastatin or simvastatin was newly initiated. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(12): 1316-25.
5. Кухарчук В.В., Чазова И.Е. Статины при метаболическом синдроме и АГ по результатам программы “РОЗА” — Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Сист гиперт* 2008; 1: 50-2.
6. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial. *JACC* 2008; 52(8): 626-32.
7. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательническая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Кардиология* 2003; 5: 42-7.
8. Соболева Г.Н., Ерпылова Е.А., Рябыкина Г.В. и др. Влияние симвастина на показатели липидного обмена и толерантности к физической нагрузке у больных кардиальным синдромом. *Атмосфера. Кардиология* 2005; 3: 44-6.
9. Беляева О.Д., Волкова Е.В., Хромова Н.В., и др. Оценка эффективности терапии симвастином у больных ишемической болезнью сердца. *Артер гиперт* 2005; 11(2): XX.
10. Sola S, Mir M. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *JACC* 2006; 47: 332-7.
11. Pellegrini CN, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin use is associated with lower risk of atrial fibrillation in women with coronary disease: the HERS trial. Program and abstracts from Heart Rhythm 2008; the Heart Rhythm Society (HRS) Annual Scientific Sessions; 2008, San Francisco, California.
12. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Collaborators (81). Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9645): 1231-9.
13. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
14. Lowyck I, Fevery J. Statins in hepatobiliary diseases: effects, indications and risks. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70(4): 381-8.
15. Paraskevas KI. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication. *Clin Rheumatol* 2008; 27(3): 281-7.
16. Ten Cate R, Nibbeling PH, Bredius RGM. Therapy-refractory systemic juvenile idiopathic arthritis successfully treated with statins. *Rheumatology* 2004; 43: 934-5.
17. Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, et al. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2007; 34(5): 964-8.
18. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(1): 13-7.
19. Sparks DL, Lopez J, Connor D, et al. A position paper: based on observational data indicating an increased rate of altered blood chemistry requiring withdrawal from the Alzheimer's disease cholesterol-lowering treatment trial (ADCLT). *J Mol Neurosci* 2003; 20: 407-10.
20. Davignon J, Leiter LA. Ongoing Clinical Trials of the Pleiotropic Effects of Statins. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1(1): 29-40.
21. Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, et al. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. *J Alzheim Dis* 2008; 13(2): 187-97.
22. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, et al. Cache County Study investigators. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(2): 217-24.
23. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, et al. Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology* 2008; 70(19 Pt 2): 1795-802.
24. Vollmer T, Key L, Durkalski V, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 363: 1607-8.
25. Colman E, Szarfman A, Wyeth J, et al. An evaluation of a date minig

- signal for amyotrophic lateral sclerosis and statins detected in FDA's spontaneous adverse event reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(11): 1068-76.
26. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism* 2004; 53: 744-8.
27. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007; 40(60): 1581-7.
28. Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4671-7.
29. Staal A, Frith JC, French MH, et al. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res* 2003; 18(1): 88-96.
30. Ahn KS, Sethi G, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Simvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, suppresses osteoclastogenesis induced by receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand through modulation of NF-kappaB pathway. *Int J Cancer* 2008; 123(8): 1733-40.
31. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM, et al. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-82.
32. Simes J, Furberg CD, Braunwald E, et al. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. *Eur Heart J* 2002; 23: 207-15.
33. Forst T, Wilhelm B, Pfützner A, et al. Investigation of the vascular and pleiotropic effects of atorvastatin and pioglitazone in a population at high cardiovascular risk. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(4): 298-303.
34. Singh U, Devaraj S, Jialal I, Siegel D. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102(3): 321-5.
35. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195-207.
36. Diomedes L, Albani D, Sottocorno M, et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1327-32.
37. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: Reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR-alpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000; 67: 863-76.
38. Romano M, Diomedes L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 2000; 80: 1095-100.
39. Yoshida M, Sawada T, Ishii H, et al. HMG-CoA reductase inhibitor modulates monocyte-endothelial cell interaction under physiological flow conditions in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1165-71.
40. Hu YZ, Dong YG, Zhai YF, et al. Effects of simvastatin on homocysteine-induced endothelial dysfunction and inflammatory response. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86(32): 2297-300.
41. Liang YJ, Shyu KG, Wang BW, Lai LP. Simvastatin inhibits C-reactive protein-induced pro-inflammatory changes in endothelial cells by decreasing mevalonate pathway products. *Cardiology* 2008; 110(3): 182-90.
42. Zhou Q, Zhou Y, Kummerow FA. High-dose lovastatin decreased basal prostacyclin production in cultured endothelial cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2008. [Epub ahead of print]
43. Park SY, Lee JS, Ko YJ, et al. Inhibitory effect of simvastatin on the TNF-alpha- and angiotensin II-induced monocyte adhesion to endothelial cells is mediated through the suppression of geranylgeranyl isoprenoid-dependent ROS generation. *Arch Pharm Res* 2008; 31(2): 195-204.
44. Marino F, Guasti L, Cosentino M, et al. Angiotensin II type 1 receptor expression in polymorphonuclear leukocytes from high-risk subjects: changes after treatment with simvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49(5): 299-305.
45. Marino F, Guasti L, Cosentino M, et al. Simvastatin treatment in subjects at high cardiovascular risk modulates AT1R expression on circulating monocytes and T lymphocytes. *J Hypertens* 2008; 26(6): 147-55.
46. Szárszoi O, Malý J, Ostádal P, et al. Effect of acute and chronic simvastatin treatment on post-ischemic contractile dysfunction in isolated rat heart. *Physiol Res* 2008; 57(5): 793-6.
47. Atar S, Ye Y, Lin Y, et al. Atorvastatin-induced cardioprotection is mediated by increasing inducible nitric oxide synthase and consequent S-nitrosylation of cyclooxygenase-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1960-8.
48. Von Zee CL, Richards MP, Bu P, et al. Lovastatin Increases RhoA and RhoB Protein Accumulation in Cultured Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 [Epub ahead of print]
49. Xu RX, Chen X, Hu SS, et al. Lovastatin protects mesenchymal stem cells against hypoxia and serum deprivation-induced apoptosis through activation of PI3K/Akt and ERK1/2 signaling pathways. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008; 36(8): 685-90.
50. Duggre SA. Statins in the 21st century: end of simple history. *Expert Opin Invest Drugs*. 2001;10(9): 1755-66.
51. Tobert JA, Hitzengerber G, Kukovetz WR, et al. Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin (MK-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. *Atherosclerosis* 1982; 41: 61-5.
52. Pfohl M, Naoumova RP, Kim KD, et al. Use of cholesterol precursors to assess changes in cholesterol synthesis under non-steady-state conditions. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 491-6.
53. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001; 87(5A): 28B-32.
54. Corsin A. The use of statins in optimising reduction of cardiovascular focus on fluvastatin. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 494-503.
55. Endres M, Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke* 2004; 35(11 Suppl 1): 2708-11.
56. Yokota K, Miyazaki T, Hirano M, et al. Simvastatin inhibits production of interleukin 6 (IL-6) and IL-8 and cell proliferation induced by tumor necrosis factor-alpha in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(3): 463-7.
57. Xu H, Liu P, Liang L, et al. RhoA-mediated, tumor necrosis factor alpha-induced activation of NF-kappaB in rheumatoid synoviocytes: inhibitory effect of simvastatin. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11): 3441-51.
58. Lazzarini PE, Lorenzini S, Selvi E, et al. Simvastatin inhibits cytokine production and nuclear factor-kB activation in interleukin 1beta-stimulated synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(5): 696-700.
59. Thelen KM, Laaksonen R, Piv H, et al. High-dose statin treatment does not alter plasma marker for brain cholesterol metabolism in patients with moderately elevated plasma cholesterol levels. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(7): 812-6.
60. Elkind MS, Sacco RL, MacArthur RB, et al. The Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (NeuSTART): an adaptive design phase I dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2008; 3(3): 210-8.
61. Sugawara T, Ayer R, Jadhav V, et al. Simvastatin attenuation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats via increased phosphorylation of Akt and endothelial nitric oxide synthase. *J Neurosci Res* 2008; 88(16): 3635-43.
62. Maier O, De Jonge J, Nomden A, et al. Lovastatin induces the formation of abnormal myelin-like membrane sheets in primary oligodendrocytes. *Glia* 2009; 57(4): 402-13.

63. Paintlia AS, Paintlia MK, Singh I, et al. Combination therapy of lovastatin and rolipram provides neuroprotection and promotes neurorepair in inflammatory demyelination model of multiple sclerosis. *Glia* 2009; 57(2): 182-93.
64. Renshaw PF, Parsegian A, Yang CK, et al. Lovastatin potentiates the antidepressant efficacy of fluoxetine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 92(1): 88-92.
65. Scheen AJ, Radermecker RP, Sadzot B. Statins for the brain: update in 2008. *Rev Med Liege* 2008; 63(5-6): 287-92.
66. Sassano A, Plataniotis LC. Statins in tumor suppression. *Cancer Lett* 2008; 260(1-2): 11-9.
67. Collisson EA, Kleer C, Wu M, et al. Atorvastatin prevents RhoC isoprenylation, invasion, and metastasis in human melanoma cells. *Mol Cancer Ther* 2003; 2(10): 941-8.
68. Kim W, Yoon JH, Kim JR, et al. Synergistic anti-tumor efficacy of lovastatin and protein kinase C-beta inhibitor in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008.
69. Liu H, Liang SL, Kumar S, et al. Statins induce apoptosis in ovarian cancer cells through activation of JNK and enhancement of Bim expression. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 [Epub ahead of print]
70. Horiuchi A, Kikuchi N, Osada R, et al. Overexpression of RhoA enhances peritoneal dissemination: RhoA suppression with Lovastatin may be useful for ovarian cancer. *Cancer Sci* 2008; 99(12): 2532-9.
71. Jakobsiak M, Golab J. Potential antitumor effects of statin. *Int J Oncol* 2003; 23(4): 1055-69.
72. Ragat I, Partridge N. HMG-reductase inhibitors as immunomodulators. Potential use in transplant rejection. *Drug* 2002; 62(15): 2185-91.
73. Keogh A, Macdonald P, Kaan M, et al. Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 529-37.
74. Weis M, Pehlivanli S, Bruno M, et al. Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation. *JACC* 2001; 38: 814-8.
75. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation* 1996; 61: 1469-74.
76. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, et al. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2001; 60: 1990-7.
77. Kakkis JL, Ke B, Dawson S, et al. Pravastatin increases survival and inhibits natural killer cell enhancement factor in liver transplanted rats. *J Surg Res* 1997; 69: 393-8.
78. Koh CS. Effects of atorvastatin in multiple sclerosis. *Nippon Rinsho* 2003; 61(8): 1455-60.
79. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systemic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 52C-60.
80. Matsuzawa Y, Kita T, Mabuchi H, et al. Sustained reduction of serum cholesterol in low-dose 6-year simvastatin treatment with minimum side effects in 51,321 Japanese hypercholesterolemic patients. *Circ J* 2003; 67: 287-94.
81. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-90.
82. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *JACC* 2002; 40: 567-72.
83. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(2): 288-95.
84. Kobayashi M, Chisaki I, Narumi K, et al. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: a comparison of all statins. *Life Sci* 2008; 82(17-18): 969-75.
85. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359(8): 789-99.
86. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1096-107.
87. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004; 116: 408-16.
88. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97 (Suppl): 89C-94.
89. HPS (Heart Protection Study Collaborative Group). Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
90. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
91. Chong PH, Boskovich A, Stevkovic N, Bartt RE. Statin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1194-203.
92. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 77C-81.
93. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials. *Circulation* 2002; 105: 2341-6.
94. Jacobson TA. Statin safety: lessons from New Drug Applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 44C-51.
95. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL, for the Lipids and Renal Disease Progression Meta-Analysis Study Group. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.
96. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004; 102: 52-60.
97. Kobayashi M, Chisaki I, Narumi K, et al. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: a comparison of all statins. *Life Sci* 2008; 82(17-18): 969-75.
98. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007; 99(10): 1409-12.

Поступила 02/04-2009