

УДК 616.831-005.1-084:615.22

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ СТАТИНОВ  
В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФАРКТОВ МОЗГА И ПРЕХОДЯЩИХ  
НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ  
(обзор литературы)**

**Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова, В. Я. Латышева**

**Гомельский государственный медицинский университет**

В последние годы применение препаратов группы статинов в области кардиологии для снижения риска сердечно-сосудистых событий значительно выросло. В связи с этим было выдвинуто предположение об эффективности статинов для первичной и вторичной профилактики инфаркта мозга и транзиторной ишемической атаки. Проведенными в последнее время исследованиями были получены разноречивые данные по этому вопросу, что снижает назначаемость указанной группы препаратов неврологами. Особенности применения статинов в ангионеврологии посвящен настоящий обзор литературы.

Ключевые слова: инфаркт мозга, транзиторная ишемическая атака, липидный статус, статины.

**THE APPLICATION OF STATINS IN THE PREVENTION  
OF PRIMARY AND SECONDARY CEREBRAL INFARCTION  
AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS  
(literature review)**

**N. V. Galinovskaya, N. N. Usova, V. Ya. Latysheva**

**Gomel State Medical University**

The application of statins in cardiology aimed at reduction of the risk of cardiovascular problems has noticeably increased over the last years. In this regard, it has been assumed that statins can be effective in the primary and secondary prevention of cerebral infarction and transient ischemic attack. The recent studies have provided contradictory data on the issue, which reduces the assignability of this group of drugs by neurologists. This review covers the characteristic features of statins in angioneurology.

Key words: cerebral infarction, transient ischemic attack, lipid status, statins.

**Введение**

Согласно современным данным, заболеваемость инсультом признана мировой пандемией, не зависящей от уровня развития страны, полового и возрастного состава населения. Каждый шестой человек переносит эпизод инсульта в течение жизни. По данным Американской ассоциации по борьбе с инсультом, ежегодно в мире к списку жертв добавляется 16 млн новых случаев [1]. Среди этой группы заболеваний инфаркт мозга (ИМ) составляет около 80 %. Перенесенный ИМ приводит к ограничению передвижения, самообслуживания, способности к общению и потере трудоспособности, а первичная инвалидность при этом составляет 3,4 случая на 10 тыс. населения и занимает первое место среди причин недееспособности. Менее 20 % выживших после мозговой катастрофы возвращаются к прежней трудовой и социальной деятельности; 30 % — нуждаются в постоянной посторонней помощи и уходе [2]. Редуцирующийся неврологический дефицит без признаков очагового ишемического повреждения головного мозга получил название переходящего нарушения мозгового кровообращения (ПНМК), к которому в Республике Беларусь от-

носят транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и церебральный гипертензивный криз (ЦГК) [3].

Идентификация роли липидов плазмы крови в формировании риска и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний произошла в середине XX в., когда в результате окончания Фремингемского исследования была сформулирована теория факторов риска. Было установлено, что уровень общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП) имеют прямую, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП) — обратную корреляционную связь с частотой ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Эти данные были неоднократно подтверждены последующими исследованиями в различных регионах мира, результатом чего стало формирование рекомендаций по терапии атерогенных дислипидемий [5–8].

Основные проатерогенные свойства в настоящее время отводятся ХсЛПНП, в особенности — их окисленным формам (окЛПНП), полученным в результате перекисного окисления липидов, образования конъюгированных диенов, модификации АпоВ-100 и превращения фосфатидилхолина в лизофосфатидилхолин [9]. Свое патогенетическое действие этот

класс липопротеинов оказывает посредством стимуляции пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, инфильтрации моноцитами субэндотелия сосудистого русла с последующей их трансформацией в макрофаги; увеличением выработки эндотелием молекул адгезии, тканевого фактора и подавления фибринолиза [10]. ОкЛПНП подавляют синтез NO в тромбоцитах, увеличивая образование тромбоксана А и серотонина, чем способствуют их агрегации [11], активируют системное воспаление [12]. С клинической точки зрения уровень окЛПНП является независимым предиктором развития инфаркта миокарда, а их резкий подъем в сыворотке крови отражает нестабильность атеросклеротической бляшки и ее деструкцию [9]. Показана также прямая цитотоксичность ЛПНП в отношении клеток эндотелия и индукция аутоиммунного ответа с образованием антител к окЛПНП [13].

Отдельное внимание уделяется липопротеину (а) (ЛП(а)), который обладает выраженными проатерогенными эффектами за счет присутствия в его молекуле гликопротеина Апо(а), обладающего частичной гомологией с плазминогеном. Это позволяет молекуле Апо(а) конкурировать с плазминогеном за места связывания с фибрином к клеточной поверхности и определяет его тромбогенное действие [14]. ЛП(а) проникает в экстрацеллюлярный матрикс интимы, участвует в активации моноцитов, опосредованной интегринами, вызывая локальное воспаление сосудистой стенки [15]. Патологические эффекты ЛП(а) подтверждены данными исследований кардиологической направленности, где этот липопротеин рассматривается как независимый фактор риска атеросклероза (АС) и независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений ИБС [8, 16].

Липопротеинам высокой плотности (ЛПВП), напротив, отведена противоатерогенная роль, что подтверждено многочисленными исследованиями [8, 9, 17]. Такие представления объясняются участием ЛПВП в обратном транспорте ХС из мембран клеток периферических тканей в печень для последующего окисления в желчные кислоты, антитромбогенными свойствами, активацией фибринолиза, снижением пролиферации гладкомышечных клеток и экспрессии молекул адгезии, миграции моноцитов в интиму, увеличением продукции NO эндотелиальной NO-синтазой [9, 18]. Важным свойством этой группы липопротеинов является их антиоксидантное действие [18]. Однако протективная ЛПВП не беспорна. Общая концентрация ХсЛПВП менее значима, чем содержание подфракций самих частиц ЛПВП, от количественного соотношения которых зависит их функциональная активность и антиатеросклеротический эффект. Подфракции отличаются друг от друга конформационными свойствами

апопротеинов, содержанием и активностью таких белков и ферментов, как лецитин-ХС ацилтрансферазы, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А<sub>2</sub>, глутатион-селенопероксидаза, параоксигеназа [19, 20]. Последняя определяет способность ЛПВП препятствовать окислению, а снижение ее активности ассоциируется с более высокой частотой ИБС [21]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) II типа, дислипидемиями, ожирением синтезируются недостаточно функционально активные ЛПВП [22].

Коррекция дислипидемий в настоящее время проводится с использованием средств немедикаментозных факторов, включающих снижение массы тела и оптимизацию физической активности, гиполипидемическую диету, ограничение употребления алкоголя, отказ от курения, применение пищевых добавок, а также пяти основных классов гиполипидемических препаратов: ингибиторов гидрокси-метил-КоА редуктазы (статины), ингибиторов абсорбции ХС в кишечнике, секвестрантов жирных кислот, дериватов фибровой кислоты (фибраты), никотиновой кислоты и ее производных, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [8, 9, 16].

Применение статинов в первичной и вторичной профилактике коронарного АС доказано проведением многочисленных исследований [1, 8, 9, 16, 23]. Однако для профилактики ИМ ситуация выглядит не такой однозначной [23–26]. В отношении смертности при ИМ большими многоцентровыми исследованиями была выявлена корреляция только у лиц среднего возраста с повышенным артериальным давлением [25] и у пожилых пациентов, особенно в той группе, где уровень артериального давления превышал 145 мм рт. ст. [26]. При этом ХС плазмы крови негативно коррелировал с возникновением кровоизлияния в головной мозг, общей смертностью при инсульте, что было признано недостаточно объяснимым [26]. В другом исследовании было продемонстрировано отсутствие четкой связи между уровнем ХС и возникновением инсульта [27]. По мнению авторов, такая ситуация может объясняться тем, что инфаркт миокарда почти всегда является следствием АС, в то время как ИМ является полиэтиологическим синдромом [2]. Уровень же ХС напрямую ассоциирован с каротидным стенозом, который обуславливает возникновение ИМ.

Нашими собственными данными при различных морфологических подтипах ИМ и ПНМК был продемонстрирован различный липидный статус [28]. В группе лиц с ИМ размером более 15 мм определялись наименьшие значения ХС, сочетающиеся с низкими значениями ХсЛПНП. В случае преходящего неврологического дефицита при ТИА и ЦГК, большего чем в контроле, уровень ХС плазмы кро-

ви сопутствовал более высоким значениям ХсЛПНП, что, вероятно, имело протективное значение для выживаемости мозговой ткани и восстановления неврологического дефицита [28]. Это предположение возникло на основании работы Т. А. Ушаковой, согласно данным которой гиперхолестеринемия, стресс и воспаление находятся в причинно-следственных взаимоотношениях [29]. В работе упомянутого автора было показано, что в ответ на ожоговую травму у выживших тяжелообожженных наблюдали снижение ХС плазмы крови с тенденцией к нормализации по мере реконвалесценции [29]. У пострадавших с неблагоприятным исходом гипоcholesterинемия достигала уровня  $1,56 \pm 0,31$  ммоль/л.

Таким образом, низкий уровень ХС при острой ожоговой травме коррелировал с неблагоприятным исходом [29]. Опубликованы и другие литературные данные. Так, М. Г. Тво-

роговой причинами вторичной (приобретенной) гипоcholesterинемии среди прочих указываются гипертиреоз, инфаркт миокарда, печеночная недостаточность, воспаление, бактериальная инфекция [30]. Показано, что снижение ХС плазмы крови также приводит к прогрессированию онкологических заболеваний и повышению риска вирусной инфекции [31].

Таким образом, с одной стороны, доказано снижение риска повторного ИМ при применении статинов, однако тем же исследованием показано, что концентрация ХсЛПНП не является предиктором инсульта и эффект от лечения больше определяется уровнем ХсЛПВП [27].

Назначение статинов в настоящее время базируется на концепции риска сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет [1, 8, 16, 32].

Оптимальные значения липидных параметров в популяции приведены в таблице 1 [9].

Таблица 1 — Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ХС, ммоль/л	$\leq 5,5$	$\leq 5,0$	$\leq 4,5$	$\leq 4,0$
ХсЛПНП, ммоль/л	$\leq 3,5$	$\leq 3,0$	$\leq 2,5$	$\leq 1,8$
ХсЛПВП, ммоль/л	муж. $> 1,0$ жен. $> 1,2$			
Триглицериды, ммоль/л	$\leq 1,7$	$\leq 1,7$	$\leq 1,7$	$\leq 1,7$

Согласно шкале SCORE, учитывающей пол, возраст, статус курения, уровни ХС и систолического артериального давления, стартовая терапия статинами начинается у пациентов категории уме-

ренного, высокого и очень высокого риска при условии, что соблюдение гиполипидемической диеты в течение 6 мес. не привело к достижению целевого уровня липопротеидов (таблица 2) [1, 8, 16, 32].

Таблица 2 — Рекомендации по достижению целевых уровней ХсЛПНП при проведении липидснижающей терапии

Рекомендации	Класс* доказательности	Уровень* доказательности
У пациентов группы очень высокого риска целевой уровень ХсЛПНП составляет $< 1,8$ ммоль/л (менее 70 мг/дл) и (или) в случае невозможности достижения, рекомендуется снизить уровень ХсЛПНП на 50 % от исходного значения	I	A
У пациентов из группы высокого риска целевой уровень ХсЛПНП составляет $< 2,5$ ммоль/л (менее 100 мг/дл)	IIa	A
У пациентов из группы умеренного риска целевой уровень ХсЛПНП составляет $< 3,0$ ммоль/л (менее 115 мг/дл)	IIa	C

\*Согласно классификации рекомендаций по уровням доказательности

Дополнительными биохимическими маркерами, повышающими сердечно-сосудистый риск, являются: низкий уровень ХсЛПВП; повышение уровня ЛП(а)  $> 30$  мг/дл у лиц с высоким и очень высоким риском и  $> 50$  мг/дл — с умеренным; уровень apoB-100  $\leq 80,0$  мг/дл у лиц с высоким и очень высоким риском и  $\leq 100,0$  мг/дл — с умеренным; соотношение apoB/apoA  $< 1$ ; липопротеидассоциированная фосфолипаза A2  $\leq 210,0$ ,

не нашедшая широкого применения в клинической практике из-за сложности определения; С-реактивный белок  $> 2$  мг/дл (СРБ) [1, 9, 16, 33].

Механизм действия статинов основан на ингибировании активности гидрокси-метилглутарил коэнзим А редуктазы, катализирующего его превращение гидрокси-метилглутарил коэнзима А в мевалоновую кислоту, что снижает синтез ХС, уменьшает его концентрацию внутри

клетки, повышает активность рецепторов к ЛПНП и ускоряет катаболизм последних [1, 9, 16, 32, 33]. Снижение уровня ХсЛПНП зависит от выбранного препарата, дозозависимо и подчиняется «правилу шести»: увеличение дозы препарата вдвое дополнительно снижает ХсЛПНП на 6 %. Влияние статинов на ХсЛПВП до конца не изучено, однако для ряда препаратов (ро-

зувастатин, симвастатин, флувастатин) оно вынесено в инструкцию по применению. Статины обладают как липидным, так и нелипидным (плейотропным) действием, к которым относятся противовоспалительные, антипролиферативные и антиоксидантные эффекты [9, 16, 34].

Сравнительная эффективность различных препаратов приведена в таблице 3 [16, 34].

Таблица 3 — Сравнительная эффективность статинов по данным исследования STELLAR, 2003 г.

Доза статина	Эффективность, %			
	розувастатин	аторвастатин	симвастатин	правастатин
ХсЛПНП				
10 мг	-46	-37	-28	-20
20 мг	-52	-43	-35	-24
40 мг	-55	-48	-39	-30
80 мг	Нет данных	-51	-46	Нет данных
Триглицериды				
10 мг	-20	-20	-12	-8
20 мг	-24	-23	-18	-8
40 мг	-26	-27	-15	-13
80 мг	Нет данных	-28	-18	Нет данных
ХсЛПВП				
10 мг	+8	+6	+5	+3
20 мг	+10	+5	+6	+4
40 мг	+10	+4	+5	+6
80 мг	Нет данных	+2	+7	Нет данных

Различия в эффективности применяемых препаратов зависят от особенностей фармакокинетики. Так, правастатин и розувастатин являются гидрофильными, а аторвастатин и симвастатин — липофильными веществами [9, 16, 34]. Минимальная экскреция почками отмечена у аторвастатина, что учитывается при назначении у пациентов с хронической болезнью почек [9, 16, 34]. Метаболизм в печени осуществляется у аторвастатина и симвастатина через изоформу цитохрома P450 CYP3A4, как и 30 % применяемых современных лекарственных средств, а розувастатина — через изоформу 2C19 [9, 16, 34]. Максимальный период полураспада в плазме крови составляет у симвастатина 8 ч, аторвастатина — 14 ч, у розувастатина — 19 ч, что определяет кратность приема — 2 раза в день в первом случае и 1 раз — в остальных [34].

Положительные клинические эффекты статинов в первичной профилактике заключаются в снижении общей смертности, нефатального и фатального инфаркта миокарда и ИМ, снижении уровня систолического артериального давления на 2 мм рт. ст. и диастолического — на 1,8 мм рт. ст. (симвастатин 20 мг, правастатин 40 мг) [35]. Эффективность терапии была продемонстрирована в следующих исследованиях: по симвастатину: 4S (20–40 мг), HPS (40 мг); аторвастатину: ASCOT-LLA (10 мг), CARD (10 мг), PROVE-IT-TIMI 22 (80 мг), TNT (80 мг). Отно-

сительно розувастатина в литературных источниках имеются сведения о 2-х крупных исследованиях кардиологической направленности: JUPITER (20 мг) и CORONA (10 мг) [36, 37, 38].

В отношении первичной профилактики ИМ и ТИА метанализ более 90 тыс. пациентов показал существенное снижение риска инсульта [39]. В исследовании HPS длительностью 4,3 года применение симвастатина привело к 20 % снижению риска больших сосудистых событий, однако в отношении повторного инсульта препарат не показал достаточной эффективности [40]. Применение больших доз аторвастатина (SPARCL) снижало риск развития нефатального ИМ на 18 %, терапия существенно лучше переносилась пациентами, а поражения печени, рабдомиолиза отмечено не было. Число пролеченных пациентов для предупреждения первого повторного инсульта в течение года составило 258, а одного нефатального ИМ — 288 человек [41]. Пациенты со снижением ХсЛПНП на 50 % показали снижение риска ИМ на 37 %, без существенного увеличения встречаемости мозгового кровоизлияния [41].

Относительно применения статинов на фоне острой мозговой катастрофы нет единого мнения экспертов. В рекомендациях Американской Кардиологической ассоциации (2013 г.) указывается на необходимость продления терапии статинами на фоне острого периода ИМ

у пациентов, ранее получавших данные препараты (класс доказательности IIa, уровень B), по результатам проведенного исследования на 89 пациентах [1, 42]. В отношении времени старта терапии единое мнение также не достаточно сформировано, в отличие от кардиологической практики, где самое раннее применение статинов на фоне инфаркта миокарда сочетается с более благоприятными исходами [43]. Как уже упоминалось выше, это может быть обусловлено тем, что инфаркт миокарда в большинстве процентов случаев обусловлен АС коронарных сосудов, тогда как ИМ — полиэтиологический синдром с не установленной до конца этиологией. Учитывая собственные данные, вероятно, целесообразно повторить липидный профиль крови через 7–10 дней от начала мозговой катастрофы для более точной характеристики имеющегося нарушения [31].

В отечественной инструкции по профилактике ИМ и ТИА предполагается назначение статинов при доказанном атеросклеротическом генезе заболевания, а при кардиоэмболическом — если таковой сочетается с ИБС [44]. В настоящее время проводятся исследования, имеющие своей целью выяснение времени стартовой терапии статинами при ИМ и ТИА. При этом исследователи исходят из имеющихся данных, что предшествующая ИМ терапия статинами на фоне симптоматического каротидного стеноза снижает риск его развития, а время начала приема тех же препаратов при ТИА не определено, но, вероятно, улучшит исход заболевания [43].

Применение статинов имеет целью длительную корригирующую терапию.

Противопоказаниями к назначению статинов являются заболевания печени в активной фазе, персистирующее повышение трансаминаз, втроекратно превышающее пороговые значения, лактация, повышенная чувствительность к статинам, беременность [8, 16].

Побочные эффекты статинов наиболее часто представлены миопатией, рабдомиолизом, нарушением толерантности к глюкозе [8, 16].

Рабдомиолиз является достаточно редким осложнением и встречается менее одного случая на миллион и повышение уровня креатинфосфокиназы — 1 случай на 10 тыс. пациентов. Есть указания в литературных источниках о связи подобных осложнений с применением высоких доз симвастатина (80 мг), что оговорено в инструкции данного препарата [45]. Риск развития миопатий и рабдомиолиза выше у пациентов пожилого возраста, женщин, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, гипотиреозом, в случае сопутствующей терапии циклоспорином, фибратами и макролидами. Вышеописанные побочные эффекты чаще возникают у лиц, принимающих статины, метаболизирующиеся через изоформу

3A4 цитохрома P-450 [8]. Особой осторожности требуют пациенты с одновременным приемом статинов (аторвастатин, симвастатин и ловастатин) и антагонистов кальция, тиазидных диуретиков, антибиотиков-макролидов, цитостатиков, фибратов, никотиновой кислоты [8]. Предполагается, что в основе этого побочного эффекта лежит снижение убихинона, наблюдающееся параллельно снижению уровня ХС при применении статинов. Открыты и новые механизмы миотоксичности. Это ингибирование пренилирования белков, запускающее апоптоз миоцитов, иммуноопосредованные некротизирующие миопатии, индукция атрогина-1, который служит основным фактором дефицита убихинона в мышцах. Разрешение вопросов по минимизации этих побочных явлений в настоящее время находится в стадии исследования.

Клиническая диагностика мышечных поражений еще до повышения креатинфосфокиназы не сложна. При возникающих мышечных болях проводится тест «встань и иди».

Большим когортным исследованием, проведенным в Канаде, США и Великобритании, показано увеличение частоты госпитализаций по поводу острого повреждения почек на 34 % при использовании статинов в высоких дозах в первые 120 дней от начала терапии по сравнению с более низкими дозами [46]. Механизм данного явления остается неизвестным и другими литературными источниками не подтверждаются. Однако потенциальным риском может обладать симвастатин [47]. Кроме того, выявлено, что применение препаратов данной группы на 27 % увеличивает риск развития катаракты [48].

Еще одним достаточно значимым осложнением применения данной группы препаратов является нарушение толерантности к глюкозе [8, 37, 38]. Согласно данным исследования «JUPITER», было выявлено достоверное повышение частоты СД на фоне приема розувастатина [37, 38]. Подобные данные были получены в отношении аторвастатина и симвастатина. Механизм возникновения вышеуказанного эффекта достаточно сложен, предполагается несколько путей его реализации, такие как: блокирование синтеза инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, подавление экспрессии генов-транспортеров глюкозы GLUT-4 в адипоцитах, влияние на фермент глюкокиназу, который опосредует весь каскад механизмов секреции инсулина. Однако, как показывает клиническая практика, применение статинов на фоне уже развившегося СД является абсолютно необходимым компонентом терапии [8]. Применение статинов у 255 человек в течение 4-х лет приводит к развитию СД только у 1 человека, соотношение риск/польза составляет 9:1 [8, 16].

Одним из противопоказаний к назначению статинов является повышение трансаминаз, в

три раза превышающее порог допустимых значений [8]. Однако неалкогольная жировая болезнь печени является самостоятельным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний за счет изменения кинетики тромба [8].

В последние годы актуальным становится вопрос ведения беременности у пациенток с артериальной гипертензией и риском сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим, несмотря на определение беременности как противопоказания к применению статинов в Российских рекомендациях и инструкциях к основным препаратам, есть ряд работ, посвященных результатам использования статинов у данной категории [8, 16, 49, 50]. Небольшое когортное исследование, включавшее 52 случая, показало существенное увеличение тяжелых пороков развития центральной нервной системы по сравнению с общей популяцией [49, 50]. К настоящему моменту мнение экспертов сводится к определению беременности как абсолютному противопоказанию к применению статинов.

Таким образом, подводя итог проведенному обзору литературы, можно резюмировать необходимость применения статинов в первичной профилактике ИМ в составе общей системы назначения их при сердечно-сосудистой патологии, что, несомненно, снизит риск атеротромботического подтипа ИМ и ТИА. Однако при этом необходимо учитывать индивидуальный риск развития геморрагических осложнений особенно при агрессивном и поливалентном лечебном процессе.

Назначение этой группы препаратов лицам с уже перенесенным ТИА и ИМ требует более тщательного контроля липидного спектра крови и ферментов печени. Исходя из собственных результатов наблюдений, указывающих на участие системного воспалительного процесса в генезе ТИА и ИМ, можно предположить, что вторичная профилактика требует обязательного подтверждения атеросклеротического генеза ишемического события. Подобный подход, вероятно, поможет уменьшить побочные эффекты липидснижающей терапии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Guidelines for the Early Management of Stroke Patients / C. Edward [et al.] // *Stroke*. — 2013. — Vol. 44. — P. 870–947.
- Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2001. — Т. 1. — С. 253–256.
- Лихачев, С. А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачев, А. В. Астапенко, Н. Н. Белявский // *Мед. новости*. — 2003. — № 10. — С. 31–37.
- Kanntl, W. B. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study / W. B. Kanntl // *Ann. Intern. Med.* — 1964. — Vol. 61. — P. 88–89.
- Epidemiologic studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40–59 in seven countries / A. Keys [et al.] // *Acta. Med. Scand.* — 1967. — Vol. 460., Suppl. 1 — P. 1–392.
- Analysis of the relationship between total cholesterol, age, body mass index among males and females in the WHO MONICA Project / M. Gostynski [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28, № 8. — P. 1082–1090.
- Stamler, J. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) — importance then and now / J. Stamler, J. D. Neaton // *JAMA*. — 2008. — Vol. 300, № 11. — P. 1343–1345.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, V пересмотр. // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2012. — № 4. — С. 5–53.
- Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов / В. С. Гуревич [и др.] // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2012. — № 4. — С. 55–62.
- Martens, A. Oxidized LDL and HDL: Antagonists in atherothrombosis / A. Martens, P. Holvoet // *FASEB J.* — 2001. — Vol. 15 (12). — P. 2073–2084.
- Chen, L. G. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase, protein expression in human platelets; relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function / L. G. Chen, P. Mehta, I. L. Mehta // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93 (9). — P. 1740–1746.
- C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells. Relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction / L. Li [et al.] // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 95, № 9. — P. 877–884.
- Денисенко, А. Д. Модифицированные липопротеины и атеросклероз / *Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии* / А. Д. Денисенко; под ред. А. Н. Климова, Е. В. Шляхто. — СПб.: Мед. лит., 2006. — С. 13–33.
- Berglund, L. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor / L. Berglund, R. Ramakrishnan // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24, № 12. — P. 2219–2226.
- Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin / S. N. Sotiriou [et al.] // *FASEB J.* — 2006. — Vol. 20, № 3. — P. 559–561.
- ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemias // *Atherosclerosis*. — 2011. — Vol. 217S. — P. 1–44.
- Schaefer, J. R. HDL level or HDL function as the primary target in preventive cardiology / J. R. Schaefer // *Herz*. — 2012. — Vol. 37, № 5. — P. 51–55.
- Климов, А. Н. Взаимодействие липопротеидов высокой плотности и их подфракций с интимой аорты человека, пораженной атеросклерозом / А. Н. Климов, Л. Г. Петрова-Маслакова // *Вопр. мед. химии*. — 1982. — Т. 28, № 2. — С. 122–125.
- Cromwell, W. C. High density lipoprotein associations with coronary heart disease: Does measurement of cholesterol content give the best result? / W. C. Cromwell // *J. Clin. Lipidol.* — 2007. — Vol. 1, № 1. — P. 57–64.
- The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL / M. Navab [et al.] // *J. Lipid. Res.* — 2004. — Vol. 45, № 6. — P. 993–1007.
- Podrez, E. A. Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis / E. A. Podrez // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2010. — Vol. 37, № 7. — P. 719–725.
- Kontush, A. Functionally Defective High-Density Lipoprotein: A New Therapeutic Target at the Crossroads of Dyslipidemia, Inflammation, and Atherosclerosis / A. Kontush, M. J. Chapman // *Pharmacological Reviews*. — 2006. — Vol. 58, № 3. — P. 342–374.
- Cholesterol Level and Stroke / J. Willey [et al.] // *JAMA Intern. Med.* — 2013. — Vol. 173 (19). — P. 1765–1766.
- Amarenco, P. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention / P. Amarenco, J. Labreuche // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 453–463.
- Amarenco, P. The paradox of cholesterol and stroke / P. Amarenco, P. G. Steg // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1803–1804.
- Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1829–1839.
- Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack / P. Amarenco [et al.] // *New England Journal of Medicine*. 2006. — Vol. 355. — P. 549–559.
- Профиль липидного спектра у пациентов с ишемическим повреждением головного мозга / В. Б. Смычек [и др.] // *Неврол. и нейрохирург. Восточная Европа*. — 2013. — № 2 (18). — С. 122–131.
- Сывороточный холестерин как прогностический показатель при тяжелой ожоговой травме / Т. А. Ушакова [и др.] // *Клиническая и лабораторная диагностика*. — 2010. — № 9. — С. 54.
- Творогова, М. Г. Липиды и липопротеины. Лабораторная диагностика нарушений липидтранспортной системы (лек-

ция) / М. Г. Творогова // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2008. — № 10. — С. 29–32.

31. Васильева, Е. М. Биохимические изменения при неврологической патологии / Е. М. Васильева, М. И. Баканов // Биомед. химия. — 2005. — Т. 51(6). — С. 581–602.

32. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review / E. M. Balk [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139(8). — P. 670–682.

33. Furie Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack / L. Furie Karen [et al.] // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P. 227–276.

34. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P. H. Jones [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 92 (2). — P. 152–160.

35. Briasoulis, A. Antihypertensive Effects of Statins: A Meta-Analysis of Prospective Controlled Studies / A. Briasoulis, V. Agarwal, A. Valachis // J. of Clin. Hyp. — Vol. 15 (5). — 2013. — P. 310–320.

36. Gissi-Hf, I. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // I. Gissi-Hf, // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 1231–1239.

37. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial / R. J. Glynn [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2010. — Vol. 152. — P. 488–496.

38. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 2248–2261.

39. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis / P. Amarenco [et al.] // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 2902–2909.

40. Ovbagele, B. Statin therapy after stroke or transient ischemic attack: a new weapon in our secondary stroke prevention arsenal? / B. Ovbagele // Nat. Clin. Pract. Neurol. — 2007. — Vol. 3. — P. 130–131.

41. Amarenco, P Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. S. Callahan // Cerebrovasc. Dis. — 2003. — Vol. 16. — P. 389–395.

42. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study / M. Blanco [et al.] // Neurology. — 2007. — Vol. 69. — P. 904–910.

43. Reduction in Early Stroke Risk in Carotid Stenosis With Transient Ischemic Attack Associated With Statin Treatment / A. Merwick [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44(10). — P. 2814–2820.

44. Инструкции по профилактике инфаркта мозга и транзиторных ишемических атак: приказ от 09.09.2011 г. № 878 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. — Минск, 2011. — 22 с.

45. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial // The Lancet. — Vol. 376 (9753). — P. 1658–1669.

46. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases / R. Colin [et al.] // BMJ. — 2013. — Vol. 346. — P. 880–890.

47. Acute kidney injury in statin initiators / J. B. Layton [et al.] // Pharmacoeconomics and Drug Safety. — 2013. — Vol. 22 (10). — P. 1061–1070.

48. The Adverse Events Research Team / J. Leuschen [et al.] // JAMA Ophthalmol. — 2013. — Vol. 131(11). — P. 1427–1434.

49. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure / R. J. Edison, M. Muenke // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350 (15). — P. 1579–1582.

50. Clinical inquiries. What precautions should we use with statins for women of childbearing age? / C. Patel [et al.] // J. Fam. Pract. — 2006. — Vol. 55 (1). — P. 75–77.

Поступила 20.11.2013

УДК 616.44-07-089-036

## ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ (обзор литературы)

А. Д. Борсук

Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Первичный гиперпаратиреоз является распространенным эндокринологическим заболеванием у взрослых, типичным проявлением которого является бессимптомная гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз проявляется клинически у более молодых пациентов, у которых можно обнаружить признаки гиперкальциемии, осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата и (или) нефролитиаза. В большинстве случаев первичный гиперпаратиреоз возникает вследствие солитарной доброкачественной аденомы паращитовидных желез, редко — множественных аденом. Вовлечение всех четырех паращитовидных желез, так называемая паратиреоидная гиперплазия, встречается у 10 % пациентов. Карцинома паращитовидных желез является редким заболеванием (распространенность менее 1 %). Основным методом лечения взрослых пациентов с первичным гиперпаратиреозом является хирургический, за исключением случаев, ассоциированных с наследственной гипопаратиреозной гиперкальциемией.

Ключевые слова: гиперкальциемия, остеопороз, паращитовидные железы, первичный гиперпаратиреоз.

## PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM (literature review)

A. D. Borsuk

Republican Research Centre for Radiation Medicine  
and Human Ecology, Gomel

Primary hyperparathyroidism is a common endocrine disorder in adults and asymptomatic hypercalcemia is its typical manifestation. Primary hyperparathyroidism is clinically symptomatic in younger patients who reveal signs of hypercalcemia, skeletal complications and/or nephrolithiasis. In most cases, primary hyperparathyroidism is caused by a solitary benign parathyroid adenoma, rarely by multiple adenomas. The involvement of all the four parathyroid glands, so-called parathyroid hyperplasia, occurs in approximately 10 % cases. Parathyroid carcinoma is exceedingly uncommon (less than 1 %). Surgery is the principal treatment method for most adult patients with primary hyperparathyroidism, apart from the cases associated with hereditary hypocalciuric hypercalcemia.

Key words: hypercalcemia, osteoporosis, parathyroid glands, primary hyperparathyroidism.