

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ И ФИБРАТОВ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Академик РАМН Л.И. ОЛЬБИНСКАЯ, В.Л. ЗАХАРОВА

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,
Российская Федерация*

Рассмотрены современные подходы к применению статинов как эффективного средства, снижающего заболеваемость и смертность, обусловленную атеросклерозом, а также к использованию фибратов у больных с нарушением липидного обмена. Показаны перспективы более полной реализации положительного потенциала этих препаратов.

Рост сердечно-сосудистой заболеваемости, наблюдавшийся во всех промышленно развитых странах в середине XX в., к концу столетия стабилизировался на достаточно высоких цифрах. Несмотря на высокую интенсивность экспериментальных и клинических исследований и огромное количество полученных данных, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз остаются основными причинами смерти и инвалидности населения. Роль нарушений липидного обмена в генезе атеросклероза на сегодняшний день не подлежит сомнению. В развитых странах гиполлипидемическая терапия уже давно стала неотъемлемым компонентом в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы и к настоящему моменту накоплены многочисленные данные об ее эффективности.

В последние годы, в свете новых данных об активном участии воспаления в атеросклеротическом процессе, стало возможным по-новому взглянуть на концепцию патогенеза атеросклероза. Получено большое количество доказательств активного участия в атерогенезе различных клеток, в первую очередь иммунокомпетентных клеток крови, которое придает болезни характер хронического вялотекущего воспаления. Стало очевидным, что воспаление играет ведущую роль на всех этапах патологического процесса — инициирует начальные изменения, способствует прогрессированию и развитию осложнений. Между тем поиск и создание лекарственных препаратов, блокирующих эндогенный путь синтеза холестерина, осуществлялись в рамках прежней концепции атеросклероза. Наиболее эффективными препаратами, стабильно оказывающими гиполлипидемическое действие, оказались ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — статины и производные фиброевой кислоты — фибраты [1].

Появление в клинической практике статинов стало выдающимся событием в кардиологии конца XX ст. Их применение позволило совершить прорыв в эффективном воздействии на уровень липопротеинов плазмы крови — главный модифицируемый фактор риска развития атеросклероза. Препараты, отнесенные к статинам, представляют собой гетерогенную группу. Одни из них являются производными грибов

(ловастатин, правастатин и симвастатин) и поэтому относятся к полусинтетическим, другие являются чисто синтетическими соединениями (флувастатин, аторвастатин, церивастатин). Несмотря на различия в химическом строении, все представители статинов оказывают сходный фармакологический эффект, проявляющийся в частичном обратимом ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к снижению скорости синтеза холестерина (ХС) в клетках печени. Уменьшение образования внутриклеточного ХС служит стимулом для активации на поверхности клеток печени рецепторов к аполипопротеинам В и Е. Захват липопротеинов из плазмы крови увеличивается, что ведет к уменьшению содержания в крови липопротеинов, содержащих апо-В и апо-Е белки — липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), низкой (ЛНП) и промежуточной плотности (ЛПП). Кроме того, на фоне терапии статинами отмечается умеренное снижение содержания в крови триглицеридов (ТГ) и увеличение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [2].

История применения производных фиброевой кислоты (фибратов) насчитывает более 40 лет. Родоначальником этого класса препаратов был клофибрат, вошедший в клиническую практику в 1962 г. Он обладал высокой гиполлипидемической активностью, однако стимулировал образование желчных камней и часто вызывал миозит, что послужило поводом для отказа от его применения в клинической практике. В настоящее время существует несколько фибратов, превосходящих клофибрат по эффективности и безопасности: безафибрат, гемфиброзил, фенофибрат.

Влияние препаратов этой группы на показатели липидов обусловлено преимущественно стимуляцией α -рецепторов клеточного ядра, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR α). PPAR α представляют собой активируемые различными лигандами факторы транскрипции, контролирующие экспрессию генов посредством взаимодействия с элементами, локализованными в промотерном регионе, непосредственно перед генами-мишенями [3]. Будучи агонистами PPAR α , локализующихся в печени, сердце, мышечной ткани и сосудистой стенке, фибраты модулируют экспрессию ряда ге-

нов ключевых белков, участвующих в метаболизме липидов, в том числе генов, кодирующих Апо С-III, Апо А-I, Апо А-II и липопротеинлипазу [4]. Под влиянием активированных фибратами PPAR α повышается активность печеночной липопротеинлипазы; в результате ускоренного катаболизма ЛОНП в сочетании с повышением синтеза Апо А-I и Апо А-II возрастает продукция ЛВП и увеличивается обратный транспорт ХС. Снижение уровня ТГ при терапии фибратами может быть обусловлено индукцией экспрессии недавно открытого гена аполипопротеина А5 [5]. В последние годы доказано, что фибраты стимулируют β -окисление жирных кислот в гепатоцитах, индуцируя продукцию синтетазы Ацил-КоА и ряда генов, участвующих в митохондриальном и пероксисомном β -окислении. В результате снижается количество свободных жирных кислот, повышенный уровень которых является патогенетическим фактором развития инсулинорезистентности, повреждения β -клеток поджелудочной железы и нарушения сосудодвигательной функции [6]. Кроме того, фибраты подобно статинам обладают способностью уменьшать долю мелких плотных ЛНП в пользу более крупных, обладающих большим сродством к клеточным рецепторам ЛНП [7].

Получено много данных о том, что действие статинов представляет собой нечто большее, чем только снижение уровня липидов в крови. Убедительно показано, что эти соединения оказывают также эффекты, не связанные непосредственно с влиянием на обмен ХС. Результаты преимущественно экспериментальных работ указывают на прямое действие статинов на основные звенья воспаления при атерогенезе: подавление образования молекул адгезии, торможение прилипания лейкоцитов к поверхности эндотелия, снижение секреторной активности и пролиферации макрофагов в атеросклеротической бляшке, блокирующее действие на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток и другие процессы. Установлено, что механизмы действия фибратов так же многоплановы, как и эффекты статинов.

Тромбоциты у больных с гиперлипидемией более чувствительны к веществам, вызывающим их агрегацию, чем тромбоциты у лиц с нормальным содержанием ХС. Статины оказывают влияние на функцию тромбоцитов, изменяя содержание ХС в мембранах тромбоцитов и тем самым изменяя свойства мембран. Помимо антитромбоцитарного действия статины обладают также антитромботическими свойствами, опосредованными их влиянием на систему свертывания крови. Так, симвастатин, флувастатин и церивастатин снижают экспрессию моноцитами человека тканевого фактора [8].

Установлено, что повышение уровней фибриногена и ингибитора активатора плазминогена сочетается с повышенным риском развития и прогрессирования атеросклероза [9], а фибриноген является независимым фактором риска ИБС [10]. Статины могут смещать фибринолитический баланс внутри сосудистой стенки по направлению к повышенной фибринолитической активности. Было показано, что симвастатин и ловастатин подавляют экспрессию активатора

плазминогена-I на поверхности гладкомышечных клеток, повышают активность тканевого активатора плазминогена. В ряде исследований установлено, что фенофибрат уменьшает уровень фибриногена как у лиц с нормальными показателями липидов, так и у больных с дислипидопротеинемиями [11]. Снижение уровня фибриногена при терапии фенофибратом в большей степени выражено у больных с дислипидемией IIb типа, чем IIa типа, и достоверно больше, чем при лечении симвастатином, правастатином и аторвастатином. В исследовании DESIR больные с инсулинорезистентностью в течение 3 лет получали либо фибраты, либо статины, либо оставались без гиполлипидемической терапии. По окончании исследования оказалось, что уровень фибриногена снизился только под влиянием лечения фибратами, тогда как в других группах он, напротив, повысился. Кроме того, снижение уровня фибриногена не зависело от изменений в липидном спектре [12].

Взаимодействие между лейкоцитами крови и эндотелием сосудов представляет собой важное звено в патогенезе атеросклероза. Статины обладают способностью уменьшать адгезивные процессы [13]. Другое противовоспалительное действие, выявленное у некоторых статинов, заключается в их способности уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов [14]. В экспериментальных и эпидемиологических исследованиях было показано аналогичное противовоспалительное действие фенофибрата на клетки сосудистой стенки со снижением экспрессии адгезивных молекул и провоспалительных цитокинов. В ряде работ с использованием фибратов установлено достоверное снижение уровня С-реактивного белка, не коррелировавшее с изменениями в липидном спектре [15], а также достоверное снижение синтеза интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α [16].

В исследовании с применением гемфиброзила у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом было показано достоверное увеличение концентрации сывороточной параоксантазы, которая ускоряет метаболизм липидных пероксидов, препятствуя их накоплению на поверхности ЛНП и дальнейшей трансформации в пенные клетки [17].

ИБС и атеросклероз сопровождаются эндотелиальной дисфункцией. Одним из главных факторов, приводящих к дисфункции эндотелия, является сниженная стабильность эндотелиального фермента, отвечающего за синтез оксида азота — эндотелиальной NO-синтазы. Статины улучшают сосудодвигательную функцию эндотелия независимо от уровня липопротеинов в крови [18]. Таким образом, экспериментальные данные убедительно показывают, что повышение продукции NO клетками эндотелия свойственно всем статинам и не зависит от их влияния на синтез ХС. Кроме того, ряд статинов обладает способностью ингибировать синтез эндотелина-I [19]. В 2002 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования влияния фенофибрата на реакцию плечевой артерии на реактивную гиперемия у больных с дислипидемией. Терапия фенофибратом приводила к достоверному улучшению реакции сосуда на реактивную

гиперемии [20]. В другом исследовании было продемонстрировано улучшение капиллярного кровотока у больных с дислипидемией под влиянием терапии фенофибратом [21].

Помимо всего перечисленного статины оказывают ингибирующее действие на миграцию, пролиферацию и секреторную активность гладкомышечных клеток. Наибольшая антипролиферативная активность обнаружена у церивастатина и в меньшей степени — у симвастатина, флувастатина, ловастатина и аторвастатина [22]. Подобные результаты были получены и в отношении влияния статинов на апоптоз гладкомышечных клеток.

Важными факторами, определяющими заболеваемость и смертность у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, являются гипертрофия и фиброз миокарда [23]. Нейрогормональная активация, сопровождающаяся повышением образования ангиотензина II, играет ключевую роль в развитии гипертрофии и фиброза миокарда. Некоторые статины могут уменьшать развитие гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, вызванное ангиотензином II, а также блокировать различные клеточные сигнальные пути, участвующие в развитии гипертрофии миокарда [23; 24]. На этом основании высказывают предположение о возможности использования статинов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся гипертрофией миокарда.

В свою очередь, фибраты подобно статинам обладают специфическими нелипидными свойствами. Так, в ряде исследований было подтверждено уникальное свойство фенофибрата уменьшать гиперурикемию, часто сочетающуюся с дислипидемией и являющуюся фактором риска ИБС [25].

Ввиду частого сочетания АГ и атеросклероза способность статинов влиять на параметры артериального давления (АД) заслуживает отдельного внимания. Согласно статистике среди нелеченных больных АГ частота гиперхолестеринемии (ГХС) составляет более 40%. Прогноз у больных АГ в значительной степени определяется наличием или отсутствием сопутствующих факторов риска, главным образом дислипидемии. При сочетании АГ и ГХС риск развития ИБС увеличивается в 8, а риск внезапной смерти в 10 раз [26]. Исследование MRFIT (Multiple risk factor intervention trial) как одну из наиболее значимых продемонстрировало прямую связь между уровнем ХС и сердечно-сосудистой смертностью у больных АГ. Кроме того, ГХС существенно повышала риск фатального негеморрагического инсульта [27]. Эти данные также обосновывают необходимость проведения гиполипидемической терапии у больных АГ с ГХС.

В крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, 2356 человек с повышенным уровнем липидов соблюдали гиполипидемическую диету и получали статины или другие гиполипидемические средства. Прием статинов практически не отразился на уровне АД у тех пациентов, у кого он исходно не был повышен, в то время как у больных с исходно повышенным уровнем систолического АД (более 154 мм рт. ст.) через 5 лет он снизился на 12%. Особенно выраженным (на 15%) было снижение

систолического АД у больных, получавших одновременно гипотензивную терапию [28]. Гипотензивный эффект статинов выявлен и в ряде других исследований последних лет: при применении аторвастатина и правастатина в сравнении с плацебо, симвастатина и правастатина [29].

С современных позиций патогенеза АГ одним из важных моментов является процесс ремоделирования в сосудистой стенке. Данное состояние связано с гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток, активацией синтеза соединительно-тканного матрикса [30]. Эти процессы приводят к формированию ригидности резистивных сосудов. В исследовании Ferrier et al. было показано снижение артериальной ригидности у пациентов с нормальным уровнем холестерина после 3 мес лечения аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Группа сравнения получала плацебо. Параметры систолического, диастолического и пульсового АД, измеренные на плечевой артерии, у больных, получавших аторвастатин, были достоверно ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. На основании полученных данных сделан вывод о том, что интенсивная гиполипидемическая терапия у пациентов с нормальным уровнем холестерина способствует уменьшению ригидности крупных артерий.

Таким образом, назначение статинов при АГ высокого риска может оправдывать себя независимо от показателей липидного спектра. Это подтверждают данные последних крупных исследований. Так, исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial) показало эффективность использования аторвастатина у гипертоников с нормальным уровнем липидов. Больные, включенные в исследование, помимо АГ имели один либо сочетание следующих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений: сахарный диабет II типа, мужской пол, наличие у родственников инфаркта или инсульта. Ежедневно 5168 человек получали аторвастатин в дозе 10 мг и 5137 человек — плацебо. Уже через 3 года исследование было прекращено досрочно в связи с достоверно меньшим (на 36%) числом случаев инфаркта миокарда и уровнем общей смертности в группе лиц, получавших аторвастатин [1].

Таким образом, назначение статинов больным АГ позволяет улучшить контроль АД и снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений. В отношении фибратов убедительных данных о влиянии на показатели гемодинамики не получено. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было изучено влияние терапии безафибратом на показатели гемодинамики у больных с гипертриглицеридемией. Снижение уровня систолического и диастолического АД, по мнению исследователей, было обусловлено улучшением эндотелиальной функции [31].

Внедрение в клиническую практику и широкое применение статинов существенно повлияло на профилактику и лечение коронарного атеросклероза. Этому способствовали крупные многоцентровые клинические исследования (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, HPS), доказавшие безопасность применения и высокую эффективность этих препаратов и, самое главное, то, что статины

способны продлевать как жизнь человека, так и период его активной трудоспособности. Во всех этих исследованиях была выявлена связь между снижением содержания ХС ЛНП и улучшением прогноза как у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и у лиц с выраженными факторами риска, но без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Однако эта зависимость не носила характера прямой, и это лишний раз свидетельствовало, что снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний под влиянием статинов происходило не только вследствие снижения содержания ХС.

Эффективность фибратов в отношении коронарного атеросклероза доказана в ряде ангиографических исследований — ВЕСАГ, LOCAT, DAIS. В ряде крупных многоцентровых исследований также получены доказательства клинической эффективности фибратов в отношении снижения риска ИБС и ее осложнений — HNS, VIP, VA-NIT.

В настоящее время препараты, составляющие группу статинов, зарекомендовали себя как эффективные средства, снижающие заболеваемость и смертность, обусловленную атеросклерозом и, в первую очередь, вызванную инфарктом миокарда и мозговым инсультом. В то же время положительный потенциал, которым обладают эти препараты, остается в полной мере не реализованным. В настоящее время показания к назначению статинов выглядят следующим образом:

ИБС — стабильная стенокардия; нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда; до и после операции по реваскуляризации миокарда;

«эквиваленты» ИБС — другие формы атеросклероза (поражение периферических артерий, аневризма аорты, атеросклероз сонных артерий, клинически значимый); сахарный диабет; множественные факторы риска, определяющие высокий риск коронарных осложнений;

дислипидемии у больных без признаков ИБС (риск ИБС в течение 10 лет 10–20%).

В свою очередь, фибраты, не являясь «универсальными» гиполипидемическими препаратами, имеют свою терапевтическую нишу в лечении больных с нарушениями липидного обмена. Они рекомендованы к применению у лиц с низким уровнем ХС ЛВП, высоким уровнем ТГ и нормальным или умеренно повышенным уровнем ХС ЛНП. Такой липидный профиль характерен для больных сахарным диабетом II типа, инсулинорезистентностью. Кроме того, не следует рассматривать фибраты только лишь как гиполипидемические агенты. Эта группа препаратов имеет широкий спектр благоприятных нелипидных эффектов, среди которых особый интерес представляют противовоспалительные, антиоксидантные, антикоагулянтные эффекты, влияние на состояние эндотелия. Возможно, как и в случае со статинами, именно эти свойства фибратов играют ключевую роль в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. В любом случае гиполипидемическая терапия с использованием основных липидснижающих препаратов — статинов и фибратов — является необходимым компонентом лечения сердечно-сосудистых заболеваний, повышая выживаемость больных ИБС, АГ и цереброваскулярными заболеваниями.

Литература

1. Картов Ю. А., Сорокин Е. В. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов // РМЖ.— 2003.— Т. 11, № 19.— С. 1041–1045.
2. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.— С.Пб: Питер, 1999.
3. The mouse peroxisome proliferator activated receptor recognizes a response element in the 5' flanking sequence of the rat acyl CoA oxidase gene / J.D. Tugwood, I. Issemann, R.G. Anderson et al. // EMBO J.— 1992; 11: 433–439.
4. Peroxisome proliferator-activated receptors, organs with ligands and functions / K. Schoohjans, G. Martin, B. Staels et al. // Curr. Opin. Lipidol.— 1997; 8: 159–166.
5. Apolipoprotein a5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators / N. Vu-Dac, P. Gervois, H. Jakel et al. // J. Biol. Chem.— 2003; 278: 17982–17985.
6. Elevated circulating free acid levels impair endothelium-dependent vasodilatation / H.O. Steinberg, M. Tarshoby, R. Monestel et al. // J. Clin. Invest.— 1997; 100: 1230–1239.
7. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia / M. Guerin, E. Bruckert, P.J. Dolphin et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 1996; 16: 763–772.
8. Inhibition of tissuefactor-mediated thrombin generation by simvastatin / D. Ferro, S. Basili, C. Alessandri et al. // Atheroscler.— 2000; 149: 111–116.
9. Fuster V., Fayard Z.A., Badimon J.J. Acute coronary syndromes: biology // Lancet.— 1999; 353: S115–S119.
10. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study / M. Woodward, G.D. Lowe, A. Rumley et al. // Eur. Heart J.— 1998; 19: 55–62.
11. Effects of comiconized fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X / B. Idzior-Walus, J. Sieradzki, W. Rostworowsky et al. // Eur. J. Clin. Invest.— 2000; 30: 871–878.
12. A pharmacoepidemiological assessment of the effect of statins and fibrates on fibrinogen concentration / P. Maison, L. Mennen, D. Sapinho et al. // Atheroscler.— 2002; 1660: 155–160.
13. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia / C. Weber, W. Erl, K.S.C. Weber et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 1997; 30: 1212–1217.
14. Ikeda U., Ito T., Shimada K. Statins and C-reactive protein // Lancet.— 1999; 353: 1274–1275.
15. Effect of ciprofibrate on C-reactive protein and fibrinogen levels / E. Rizo, A. Kostoula, M. Elisaf et al. // Angiology.— 2002; 53: 273–277.
16. A. Madej et al. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.— 1998; 36: 345–349.

17. *Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I.* Paraoxanase and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2001; 21: 473–480.
18. Simvastatin preserves myocardial perfusion and coronary microvascular permeability in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering / P.O. Bonetti, S.H. Wilson, M. Rodriguez-Porcel et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002; 40: 546–554.
19. *Barton M., Kiowski W.* The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease // *Curr. Hypertens. Rep.*— 2001; 3: 322–330.
20. Effect of fenofibrate on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes mellitus / D.A. Playford, G.F. Watts, J.D. Best et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2002; 90: 1254–1257.
21. Fenofibrate improves microcirculation in patients with hyperlipidemia / T. Haak, E. Haak, K. Kustere et al. // *Eur. J. Med. Res.*— 1998; 3: 50–54.
22. Effects of cerivastatin on human arterial smooth muscle cell proliferation and migration in transfilter cocultures // D.I. Axel, R. Riessen, H. Runge et al.— *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 2000; 35: 619–629.
23. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death / A.W. Haider, M.G. Larson, E.J. Benjamin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1998; 32: 1454–1459.
24. Amelioration of angiotensin II-induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor / R. Dechend, A. Fiebeler, J.K. Park et al. // *Circulation.*— 2001; 104: 576–581.
25. Effect of micronized fenofibrate and losartan combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia / M. Elisaf, V. Tsimichodimos, E. Bairaktari et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1999; 34: 60–63.
26. *Kannel W.* Hypertension as a risk for cardiac events: epidemiologic results of long term studies // *J. of Cardiovasc. Pharmacol.*— 1993; 21 (suppl. 2); S20S13: S27–S37.
27. PPAR α activators direct a distinct tissue specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene / K. Schoohjans, J. Peinado-Onsurba, A-M. Lefebvre et al. // *EMBO J.*— 1996; 15: 5336–5348.
28. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *The Lancet.*— 2002; 360: 7–22.
29. Effect of statins vs. Diet in patients with HTN. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia / C. Borghi, M. G. Prandin, F.V. Costa et al. // *J. of Cardiovasc. Pharmacol.*— 2000; 35: 549–555.
30. *Маколкин В. И.* Принципы и пути органопротекции при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // *Гедеон Рихтер в России.*— 2001.— № 4 (8).
31. Bezafibrate reduces heart rate and blood pressure in patients with hypertriglyceridemia / I.J. Jonkers, F.H. de Man, A. Van Der Laarse et al. // *J. Hypertens.*— 2001; 19: 749–755.

Поступила 05.02.2004

CONTEMPORARY ASPECTS OF STATINS AND FIBRATES ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH LIPID METABOLISM DISTURBANCES

L.I. Olbinskaya, V.L. Zakharova

Summary

The authors discuss contemporary approaches to administration of statins as an effective remedy reducing morbidity and mortality due to atherosclerosis as well as to administration of fibrates in patients with lipid metabolism disturbances. The prospects of more complete exploitation of the positive potential of these drugs are shown.