

## «Новая Эра в Лечении Атеросклероза»

*Круглый Стол «Новая Эра в Лечении Атеросклероза» с интерактивным удаленным участием приглашенного эксперта доктора, профессора Джона Кастелайна (John J.P. Kastelein, MD PhD) Университет г. Амстердам, Медицинский Академический Центр (Medicine Academic Medical Center / University of Amsterdam).*

### **Стенограмма Круглого стола.**

**Профессор Драпкина:** *(Говорит на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Дорогие друзья. Мы рады вас приветствовать, и сегодня мы ожидаем более трех тысяч участников. Уже подключено более 60 групповых подключений, и мы ожидаем эти подключения и из России и из Москвы, и из Украины, из Минска, Казахстана – в общем, географию можно долго-долго продолжать. У нас на связи в студии «Циско» и в студии «Видокс» находятся opinion-лидеры. Мы всех прекрасно видим. Возглавляет команду академик Ивашкин Владимир Трофимович. Академик Кухарчук Валерий Владимирович – президент общества по атеросклерозу; прекрасно известный российской общественности и за рубежом профессор Сусеков, профессор Коновалов, профессор Сергиенко. И я с удовольствием передаю слово нашему эксперту, профессору Джону Кастелайну. Он не нуждается более в представлении. Единственное, хочу сказать, что у нас есть возможность задать вопросы в чате, и мы на все эти вопросы постараемся ответить.

**Джон Кастелайн:** *(Выступление на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Большое спасибо, доктор Драпкина, за ваше представление. Очень приятно видеть тех людей, которых я узнаю. Очень интересно, что между университетом Амстердама и Московским университетом увеличиваются контакты. Я надеюсь, что смогу с вами еще работать. Я хотел бы также упомянуть, что за час, за 40-50 минут абсолютно невозможно рассказать обо всем этом вопросе. Поэтому мне пришлось выбрать только несколько аспектов. Надеюсь, что в будущем будет у нас больше возможностей поговорить, когда я приеду в Москву, в Россию, я смогу выступить на эту конкретную тему. Я начну с первого слайда, слайда, который вы видели уже миллион раз, но я думаю, очень важно, что то, как мы видим атеросклероз именно сейчас, мы понимаем, что это заболевание, в основе которого лежат липопротеины низкой плотности, но необходимо также воспаление, то есть, без воспаления оно не происходит. Необходимо понять, что воспаление и уровень липопротеинов низкой плотности очень тесно связаны. *Оксана просит лектора пересесть, поскольку его лицо на экране закрыто. Так лучше? Он тоже слайды видит, все хорошо.* Известно, что без ЛНП атеросклероза не может быть. Есть такие семьи с дефектом метаболизма, которые не могут синтезировать некоторые виды липопротеинов, и у таких людей уровень липопротеинов низкой плотности держится примерно 20-30 мг/децилитр, у них не бывает атеросклероза в принципе. Однако если у вас тело тоже нормально работает с уровнем липопротеинов, то тоже атеросклероз не развивается. Поэтому необходимо понять, что нужно как понижать уровень ЛНП, так и бороться с воспалением. Вот это самый известный слайд, который показывает результаты различных исследований у пациентов с коронарными событиями. Мы все знаем про эти снимки, мы видели этот слайд, но очень важно понять, что ни в какой другой области медицины нет такой базы данных: ни в пульмонологии, ни в

неврологии, ни в хирургии или в любой другой области невозможно провести такое прямое соответствие, потому что в биологии большинство соотношений нелинейные. Если соотношение идет по прямой линии, это означает, что вы смотрите на соотношение причины и последствия. Допустим, есть прямое соотношение между уровнем липопротеинов и сердечным приступом. Это соотношение причины и последствия, одно вызывает другое. Те исследования, которые проводились на протяжении 5 лет, показали, что если мы начнем снижать уровень липопротеинов примерно в возрасте 30 лет, а не 50 лет, мы сможем гораздо сильнее снизить уровень сердечных приступов, чем показано сейчас в клинических исследованиях. И осознание того, что ЛНП является причиной этого процесса, привело к эволюционированию терапии статинами. В 1990-х годах мы думали, что, может быть, немножко «Правастатина» вполне достаточно, но сейчас, в 2010 году, мы осознаем, что когда риск настолько высок, ЛНП должен быть очень низок, и мы все ждем исследования АТП-4. Вы видите здесь цели исследования АТП-3: менее 100 мг/децилитр, и по варианту менее 70 мг/децилитр, я вам скажу, что целевое значение АТП-4: вы не увидите даже 70, оно будет менее. И также в европейских рекомендациях, скорее всего, вы это увидите. Сейчас рекомендации из Северной Америки, Австралии, Европы говорят, что в группе высокого риска ЛНП должно быть ниже 70, в некоторых – менее 80. Ну, это там внутренняя дискуссия. И новые рекомендации Американской Национальной образовательной программы по изучению холестерина говорят о том, что с точки зрения абсолютного риска целевой уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности должен быть менее 70 мг/децилитр. Россия – это огромная страна, и многие люди относятся к группе риска по атеросклерозу. В большинстве восточноевропейских стран, у вас сейчас буквально эпидемия коронарных заболеваний. И поэтому если целевое значение теперь не 100, а 70 мг/децилитр, это может сильно повлиять на то, какими лекарствами и как

назначается терапия таким пациентам. Мы проводим сейчас второй раунд этого исследования, я один из его авторов, и результаты этого исследования должны скоро появиться в журнале «Ланцет». Результаты показывают, что если уровень ЛНП снижается на 1 миллимоль/литр, то относительный риск снижается на 22%. А если снижается на 2 миллимоль/литр, то относительный риск снижается аж на 44% больших васкулярных событий. То есть, это абсолютно прямая зависимость. Соответственно, если мы снизим содержание ЛНП на 3 миллимоль/литр в ближайшие 5-10 лет со всеми новыми лекарствами, то мы риск больших васкулярных событий снизим на 66%. Соответственно, у нас есть надежда на будущее, мы можем говорить с оптимизмом. Во втором раунде испытаний мы смотрели также на все причины смертности, на риск рака, и мы видим, что снижение уровня липопротеинов низкой плотности снижает также все остальные причины смертности, но не повышает уровень заболеваний раком. Я думаю, что очень важно, чтобы мы все и все в аудитории прочитали эту статью в журнале «Ланцет», когда она появится, и прочитали ее внимательно. На этом слайде вы видите абсолютно прямую зависимость между уровнем ЛНП в конкретном пациенте и риском сердечного приступа, и также взаимоотношение, которое было исследовано в исследовании «REVERSAL». Это процентное изменение ЛНП, даже не в абсолютном значении, а процентное изменение ЛНП. Это по горизонтальной оси, а по вертикальной оси – изменение объема атероматозной бляшки в артериях. И вы видите, что когда синяя линия проходит через ноль, когда она опускается ниже нуля, по определению идет регрессия атеромы. И вот вертикальная линия показывает нам 50-процентное снижение ЛНП. Это говорит о том, что есть 3 важных момента в снижении уровня ЛНП. Если у вас есть пациент с коронарной атеромой, острым коронарным синдромом, с сердечными приступами, стенокардией, инсультом или атеросклерозом периферических сосудов, если вы хотите добиться того, чтобы началась регрессия таких повреждений,

необходимо снизить уровень ЛНП на 50% и более. Если же вы снизите уровень ЛНП на 2 миллимоль/литр, интересно, что числа остаются теми же самыми. Если вы, допустим, начинаете на уровне ЛНП в 4 миллимоль/литр, и хотите снизить на 2 миллимоль/литр, то это будет снижение на 50%. Все эти слайды вам говорят примерно об одном и том же. Они говорят, что если есть заболевание, необходимо в половину снизить уровень ЛНП. Это вот самое легкое для запоминания правило. То есть, вы берете липидный профиль данного пациента, определяете уровень холестерина и проводите терапию, необходимую этому пациенту, для того чтобы снизить уровень холестерина на 50%. Я думаю, это гораздо проще, чем работа с целевыми значениями, потому что у кого-то может быть ЛНП вначале 100, а у кого-то 160, а у кого-то 130 или 110. Поэтому если всех их опустить до 100, там совершенно разная терапия. Но если вы помните, что необходимо вдвое снизить уровень ЛНП, это гораздо более логичная и безопасная терапия. Вопрос, конечно, заключается в том... Мы постоянно слышим о всех этих загадочных плеiotропных эффектах. Статины дают, по крайней мере, один важный эффект – противовоспалительный. Но есть также другие эффекты. Был проведен очень важный анализ кардиологами из США, Робинсон с коллегами, было опубликовано в «Джек» в 2005 году. И здесь в правом углу вы видите названия всех исследований. Это были исследования самых различных препаратов, которые снижают уровень триглицерида, повышают ЛНП. И вы видите абсолютно прямую зависимость. Очень интересная статья, которую стоит прочитать. И там говорится, что графики регрессии в испытаниях как нестатиновых, так и статиновых препаратов были похожие, и показывают однозначно прямую зависимость между снижением ЛНП и снижением риска ИБС на протяжении 5 лет наблюдения. То есть, нет никаких загадочных плеiotропных эффектов статинов, важно это понимать. И все средства, которые у вас есть, если вы их используете и снижаете ЛНП, это поможет вашему пациенту. Вопрос, конечно, в том, в каком состоянии все это

находится сейчас, насколько у нас получается снижать уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности в разных странах мира. Здесь вы видите результаты нескольких стран. Россия не участвовала в этих исследованиях, но некоторые страны Восточной Европы – Словакия, Польша, Венгрия, Чехия – они участвовали. И вы видите, что лучшие результаты достигнуты в скандинавских странах исключительно потому, что они всегда участвовали в крупных исследованиях в 1980-х годах, а остальные страны Европы, к сожалению, показали не такой хороший результат. Если посмотреть на нижнюю красную полосу (она показывает средний результат по всем), всего 50% пациентов имеет уровень холестерина менее 5 миллимоль/литр, то есть, 200 мг/децилитр. Несмотря на все наши знания, несмотря на все исследования, мета-анализ, если смотреть на текущую клиническую практику, к сожалению, наши результаты не достаточно хороши. Если посмотреть исследования по четырём крупнейшим европейским странам – Германия, Франция, Испания, Великобритания – 57% пациентов не достигают целевых значений. Вопрос, конечно, заключается в том, почему так происходит? И одна из наиболее важных вещей заключается в том, что мы обычно приписываем статин в определенной дозе и даем именно в этой дозе. Почему? Потому что, как вы видите на этом графике, удвоение дозы статинов дает вам дополнительное пошаговое снижение ЛНП всего лишь на 6%. А 6% – это настолько мало, что вы это даже и не увидите в результатах, по пациенту. Поэтому есть такая идея, что сначала давать 10 мг, потом 20, иногда 40, иногда даже и 80, но каждый такой шаг позволит вам снизить уровень ЛНП всего лишь на 6%. А для того чтобы перевести пациента с дозы 10 мг на 80, требуется иногда несколько лет. Вот это такое традиционное представление. Я в своей клинической практике все меньше и меньше не то, чтобы титрую (титрация дозы), но мне больше нравится это правило 50 процентов, когда вы измеряете уровень ЛНП в пациенте, допустим, он 140, и нужно снизить до 70, потому что у человека диабет, другие осложнения, и вы

даете сразу такую дозу статинов, которая позволит вам добиться такого эффекта. Конечно, есть много пациентов, которые даже на высокой дозе или средней дозе не достигают целевого значения. И тогда можно себя спросить: почему большинство пациентов не достигают целевого значения? Естественно, очень важным здесь является правило шести процентов. Даже то, что разные статины обладают различным эффектом, различной эффективностью. Важно помнить о побочных эффектах. Большинство врачей и пациентов считают, что более высокие дозы статинов связаны с побочными эффектами. Если посмотреть на продажу статинов в дозах 80 мг, 6% всех рецептов – это вот такая высокая доза, а в Восточной Европе не более 2% выписывают рецептов. Очень важно, чтобы врачи как на Западе, так и Востоке... Они редко выписывают высокие дозы статинов. Как же с этим справиться, с этими проблемами? Один из вариантов, который я хочу обсудить сегодня, – это изменение абсорбции холестерина. Мы знаем, что если снизить продукцию холестерина печенью и абсорбцию холестерина в кишечнике, это приведет к хорошему эффекту. В дополнение к этому я хочу поделиться с вами данными, которые напрямую показывают, что люди с высоким уровнем абсорбции холестерина относятся к группе высокого риска по коронарным событиям. То есть, надо сказать, что человек, у которого высокий уровень абсорбции холестерина, ему, прямо скажем, не повезло. Вот здесь зеленые столбцы – это плацебо, а фиолетовые столбцы – это пациенты, получающие «Симвастатин» в дозе от 20 до 40 мг. И вы видите, что даже при получении «Симвастатина», количество коронарных событий и сердечных приступов было очень высоким у пациентов с высокой абсорбцией холестерина. То есть, если у человека абсорбция низка и вы снизите продукцию печени, продукцию холестерина, то это будет очень хороший эффект. А если у человека высокая абсорбция, то снижение продукции мало поможет. Это очень важно. Другие исследования показали разницу выживаемости пациентов с высокой и с низкой абсорбцией. И вы видите, что

пациенты с низкой абсорбцией имеют гораздо лучшую выживаемость без коронарных событий. Это доказывает, что увеличенная абсорбция холестерина является фактором риска для сердечных приступов. Если вы даете статины, что происходит? Производство, продукция холестерина снижается, но абсорбция холестерина повышается. Если у вас абсорбция низка, неважно, что она повышается, потому что она низка, и она так и останется, но если она уже высока и вы еще ее повышаете, это становится проблемой. Абсорбция холестерина может быть снижена с помощью «Эзетимиба», и вы видите, что он при этом, однако, повышает продукцию холестерина. То есть, давать более 10 мг «Эзетимиба» просто бесполезно, поскольку вы даете большую дозу, вы увеличиваете продукцию холестерина, но не сильно снижаете абсорбцию. То есть, 10 мг – это максимальная доза для этого препарата. Но если вы комбинируете его со статином, то вы видите, что снижается все: продукция и абсорбция холестерина. Именно поэтому комбинация «Эзетимиба» со статинами настолько эффективна, и это было проверено, и тут правило уже не 6, а 20 процентов. Если вы добавляете «Эзетимиб» к любой дозе статинов, вы снижаете уровень холестерина примерно на 20%. Важно также помнить о воспалении. Помните, что если вы комбинируете «Эзетимиб» со статинами, это дополнительно снижает CRP (С-реактивный белок), но это не действие статина, а результат понижения ЛНП и результат того, что вы даете комбинированный препарат с «Эзетимибом». Недавно были опубликованы данные, которые говорят о том, что если вы снижаете абсорбцию холестерина, то вы снизите уровень холестериносодержащих хиломикронов, и соответственно, ремнанты станут менее энтерогенными. Важно ли это само по себе? Допустим, если мы говорим о постпрандиальной дисфункции эндотелия, постпрандиальный период у нас длится в течении всего дня, мы едим 3 раза в день. Но если вы снижаете уровень холестериносодержащих хиломикронов, это может очень помочь. Мы также понимаем, что это улучшает неалкогольный



стеатогепатит. Для России это очень важно, потому что во многих случаях в таких больших странах люди имеют синдром неалкогольного стеатогепатита. Это предварительные данные, которые показывают, что если вы комбинируете «Эзетимиб» с «Аторвастатином», то плечевой кровоток увеличивается по сравнению с чисто «Аторвастатином». И мы сейчас разработали очень крупное исследование по эндотелиальной функции артерий, и мы хотим исследовать, как добавление «Эзетимиба» к статинам улучшит кровоток. Эти данные, данные этого исследования будут в следующем году представлены в ACC (American College of Cardiology), наверное, в марте 2011 года. Еще я хочу вам рассказать напоследок данные, которые нигде не публиковались и которые очень важны для новых препаратов, в использовании новых препаратов. Это данные исследований на мышах, но в человеке все происходит точно так же само. Если давать мышам 1 микромоль/литр в день на 100 г веса тела... Мы проводили очень серьезное исследование, и увидели, что есть процесс транспорта холестерина через кишечную стенку. Это не реабсорбция, это совершенно активный процесс. Мы теперь понимаем, что кишечник – это орган, который выделяет холестерин в кал. Это, наверное, самый важный механизм избавления от холестерина, поскольку молекулы холестерина, синтезируемые в нашем теле, не разрушаются ферментами. У млекопитающих нет ферментов для разрушения холестерина. Единственный способ вывода – это вывод с фекалиями. Это очень важно. Вот эти данные пока не публиковались, но они показывают, что выделение холестерина через кишечную стенку... Вот тут в правом верхнем углу сравнение контрольной группы и с «Эзетимибом». Если мышь получает «Эзетимиб», то улучшается выделение холестерина через кишечную стенку. Это может стать одним из самых важных механизмов снижения уровня холестерина. Мы скоро опубликуем данные этих исследований. И наконец, буквально пару слов о безопасности снижения абсорбции холестерина. Вы видите, тут некоторые случаи повышения КФК,

повышения АЛТ, повышения АСТ очень редки, так что это достаточно безопасно. Было проведено крупное последнее исследование «PROVE-IT» – это очень крупное исследование острого коронарного синдрома. Оно показывает, что... Посмотрите, различие в уровне ЛНП показано во всех этих исследованиях, и в этих исследованиях постепенно снижаются уровни ЛНП. То есть, в исследовании ЛНП пациенты достигли уровня 52 мг/децилитр. Это самый низкий уровень. И сейчас с вашего разрешения, Оксана, я хотел бы перейти ко второй части своей презентации, и немножко выйти за рамки холестерина и липопротеинов низкой плотности, и поговорить немножко о другом. Вот это результат большого обзора исследования, которое я, в частности, проводил, и он назывался «Дайсиз». В Западной Европе мы исследовали 24000 пациентов кардиологических центров, и мы исследовали тех пациентов, которые получали статиновую терапию. Мы измеряли уровень липидов для того, чтобы понять, какой уровень липидов при статиновой терапии. Вы видите, более 31% из 24000 людей не имело нарушений уровня липидов, но у остальных людей, у 70%, были самые различные виды нарушений уровня липидов. Низкий уровень липопротеинов высокой плотности, липопротеины низкой плотности не в целевых значениях, высокое значение триглицеридов. А более чем у 30% были все 3 вида нарушений. То есть, нас должно беспокоить не только ЛНП, но и остальные пациенты с высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем липопротеинов высокой плотности. Очень важно понять, что если мы помним только о ЛНП и занимается только снижением уровня ЛНП, то мы пропускаем пациентов довольно высокой группы риска по другим показателям. Вот это исследование показало, сколько пациентов достигают целевого уровня по ЛНП, ЛВП и триглицеридам, – 34%. Соответственно, 66% не достигают целевого значения. Две трети пациентов, получающих статиновую терапию – это пациенты, уже получающие терапию – все равно не достигают целевых значений, и это очень важно. Один из препаратов,

которые на данный момент разрабатываются, – это комбинация никотиновой кислоты с препаратом, который препятствует покраснению лица. Я сначала пару слов скажу о никотиновой кислоте. Это очень старый препарат, известен с 1955 года. Это единственный препарат, который работает во всех направлениях, и на ЛНП и на ЛВП, и на триглицериды. Он работает очень хорошо, но проблема в том, что в Европе, и наверное, в России этот препарат практически не принимают, по крайней мере, в Европе – нет, в России, наверное, тоже нет. Поэтому «Merck», немецкая такая компания, «Merck KGaA» называется, они постарались продавать этот препарат в Европе и не смогли. А почему не смогли? Вы видите, насколько это было безуспешно. Если пациенту назначить ER-ниацин, то доза должна быть около 2 грамм. И вот эта фиолетовая колонка справа – это более 1500 мг. После года никто не принимает препарат в такой дозе. Почему? Потому что вот так вот краснеет лицо. Очень сложная схема титрации, более 2 грамм в день, лицо краснеет – очень сложно работать с этим препаратом. Вот этот слайд, правда, не совсем понятен. Нужно было немножко исправить. Но здесь говорится о том, что если вы получаете 2 грамма ER-ниацина в день, ЛНП снижается на 17%, ЛВП повышается на 26%, триглицериды – на 35% в день. Поэтому если этот препарат работает и вы его принимаете, это действительно хороший препарат, если продолжать его принимать. Но как добиться того, чтобы люди его принимали? Прежде всего, необходимо было понять механизм возникновения покраснения. Вы видите, здесь дерма, эпидермис. Возьмем вот увеличение этого отрезка. В эпидермисе есть клетки Лангерганса, и у них есть рецептор для никотиновой кислоты. И когда никотиновая кислота связывается с этими клетками, они синтезируют и выделяют простагландин D2. Они выделяют простагландин, и он переходит в кровеносные сосуды дермы, и вызывает вазодилатацию, и поэтому лицо краснеет, чешется. Вот таков механизм. Простагландин связывается с конкретным рецептором, он называется DP1. И «Merck» разработал препарат, который блокирует эти

рецепторы, он называется «Ларопипрант». Странное слово, но если комбинировать ниацин с ларопипрантом, то комбинированный препарат называется «Тредаптив» (Tredaptive). Сейчас он продается на европейском рынке, и там есть два вида таблеток. Первая таблетка имеет 1 г ниацина и 20 мг ларопипранта. Ее необходимо принимать 1 раз в день на протяжении 4 недель, а затем переходить на прием 2 таблеток, то есть, в день принимается 2 г ниацина, 40 мг ларопипранта. Очень простая титрация. Давайте посмотрим, насколько эффективно она снижает покраснение лица. Это исследование очень простого дизайна, вводный период с плацебо. Исследование было очень большим, 270 пациентов получали плацебо, 543 пациента получали 1 г ниацина и 2 г ниацина затем, и 800 пациентов получали комбинированный препарат. И вот как проявлялось покраснение лица в фазе стабилизации. Это количество дней в неделю, когда они испытывали покраснение лица. Красный график – это ниацин, старомодный, старый ниацин. Желтый – это комбинированный препарат. И вы видите, что после 4 недель покраснение лица примерно такое же, как у пациентов с плацебо. Если повысить дозу, мы видим увеличение покраснения, но затем оно снижается и держится на низком уровне. То есть, со временем оно проходит. Как же этот препарат влияет на уровень липидов? Очень важно это понять. Зеленым показан препарат ER-ниацин, синим – комбинированный препарат и белым – плацебо. Очень легко запомнить. Липопротеины высокой плотности повышаются примерно на 20%, ЛНП снижаются на 18%, триглицериды тоже снижаются примерно на 20%. То есть, комбинация этих двух препаратов очень сильная и очень эффективная. Я думаю, что использование этих двух препаратов будет очень эффективно у пациентов с диабетом и с другими тяжелыми заболеваниями. Поэтому мы говорим о правиле 20 процентов. Вот эти данные тоже редко можно увидеть. Вы видите, что Апо А1 повышается, это хорошо, а Апо В снижается, это тоже хорошо, ЛП(а) малый тоже снижается. Это единственный препарат, который

снижает липопротеин «а» малый, это дополнительный бонус. Безопасность, она очень важна. Есть единственный побочный эффект, который нужно принимать во внимание – ухудшение диабета. Никотиновая кислота повышает уровень глюкозы чуть-чуть, и поэтому если у человека есть диабет, необходимо в 20% случаев некоторое увеличение диабетических препаратов. Это единственное побочное действие препарата, побочное действие никотиновой кислоты. Работает ли это? Были ли хорошие исследования, серьезные исследования? Вот результаты исследования, которые были только что опубликованы. Они исследовали эффективность этого препарата на сонной артерии, и это было проверено на МРТ. Собственно говоря, количество пациентов было невелико, около 65. Это были очень больные пациенты с сахарным диабетом, с гипертензией, с историей курения, с атеросклерозом периферических сосудов, с инфарктами миокарда, инсультами в анамнезе, коронарной ангиопластикой и аортокоронарным шунтированием. Вот вы видите, что оранжевым показано 6 месяцев, зеленым – использование в течение 12 месяцев. Слева плацебо, справа ER-ниацин. Вы видите, что если этот препарат давать вместе со статинами, после 6 месяцев мы наблюдаем регрессию атеросклероза сонной артерии, через 12 месяцев – еще большую регрессию. Посмотрите, вы видите слева сверху, там атероматозная бляшка около артерии, а справа сверху тот же пациент после 12 месяцев, уже нет этой бляшки, полностью исчезла. Слева внизу пациенты, получавшие плацебо, и там уже есть утолщения. Вы видите, через 12 месяцев стенка артерии еще толще. Вообще для неинвазивных методов это, наверное, метод выбора. Мне предлагают сейчас проводить многие исследования с использованием МРТ. Может быть, мы в России сможем организовать российскую сеть центров, которые будут проводить исследования с использованием МРТ. Надо будет об этом поговорить с моими российскими коллегами. И наконец, был проведен мета-анализ, когда все эти небольшие исследования с использованием

никотиновой кислоты были объединены в один большой мета-анализ. И вы видите, что добавление никотиновой кислоты привело к хорошим результатам. Мы считаем, что в будущем этот препарат будет использоваться в сочетании с другими, и на данный момент идет исследование «HPS2-THRIVE», рандомизированное исследование. Мы рандомизировали 25673 пациента на данный момент, 13000 из них наблюдаются уже в течение 24 месяцев. То есть, я думаю, что к 2012 году мы опубликуем результаты этого исследования и объявим о них на американской конференции. Я уверен, что результаты этого исследования подтвердят, что использование комбинированного препарата – ниацин и ларопипрант – дает гораздо лучшие результаты, чем плацебо. Результаты мы, скорее всего, представим в 2012 году. И подводя итоги, хочу сказать, сейчас есть доказательства того, что снижение уровня липидов защищает пациентов группы риска с ИБС и диабетом. Большинство пациентов группы риска не достигают целевого значения холестерина. То есть, у нас это плохо получается. Новые рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета, которые выйдут очень скоро, содержат тенденцию по понижению целевых значений ЛНП для пациентов группы риска. И для этого у нас есть «Эзетимиб» и есть также никотиновая кислота в качестве липолитика широкого действия, но основным препятствием к ее использованию является покраснение лица. Поэтому был разработан «Ларопипрант» – это избирательный антагонист рецепторов DP1. Если их использовать вместе, то меньше происходит покраснение лица и легче с ним бороться. И сейчас проводится крупное клиническое исследование для определения клинической пользы использования этих препаратов, а также проводится исследование, которое будет опубликовано в 2013 году, оно изучает, если мы поставим целевое значение ЛНП на 50 и при этом попробуем снизить уровень триглицеридов и поднять ЛВП, какие это даст результаты.

**Профессор Драпкина:** *(Говорит на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Большое спасибо, профессор Кастелайн. Сейчас мы проведем дискуссию. Мы ждем вопросы в нашу студию. У нас есть две студии: студия «Циско», студия в Москве, и студия «Видокса», с которой мы сейчас проводим конференцию. И у нас, возможно, непосредственно дискуссия. Уважаемые коллеги, мы слушаем вас, мы вас видим. Уважаемый профессор Ивашкин находится в нашей студии. Мы ждем от вас комментариев.

**Профессор Ивашкин:** *(Говорит на английском языке.)*

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Вопрос: снижение острого коронарного синдрома. Имеет ли он антиаритмический эффект или антиишемический эффект?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Есть некоторые указания, что статины снижают фибрилляцию предсердия. Но статины ни разу в исследованиях человека не показали прямого эффекта антиаритмии. Поэтому мы должны сделать вывод, что снижение коронарного *(Неразборчиво.)* исключение за счет снижения ишемии. То есть, вы стабилизируете состояние бляшек, вы снижаете атеромы, и соответственно, снижаете вероятность коронарного тромбоза и смерти.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности (не ЛВП), на самом деле, его проще всего измерять. То есть, мы берем общий уровень холестерина и вычитаем из него холестерин **низкой** (52:46) плотности, но мы не привыкли работать с таким показателем. Но в следующем исследовании АТП-4 он будет измеряться и будет очень важным, поэтому нужно научить наши лаборатории делать этот анализ, выдавать нам результаты. Но если, допустим, уровень полипротеинов низкой плотности 100, то по не ЛВП должна быть 30. Если 70 и 30, то это... В любом случае эти цифры, они не означают, что они настолько важны. Но очень важно, чтобы наши лаборатории также измеряли вот этот вот уровень всего холестерина, помимо полипротеинов высокой плотности, и сообщали нам данные. Не ЛВП является лучшим предиктором, чем ЛНП.

**Профессор Драпкина:** *(Говорит на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Да, вы говорили об этом сегодня, что это тоже нужно понижать. Вопросы от докторов. Каков процент ваших пациентов, достигающих целевого уровня?



**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Не намного выше, чем те цифры, которые я вам показал. Думаю, чуть лучше, чем у GP (врач общей практики). Но у многих моих пациентов есть высокий уровень холестерина. Поэтому *(Неразборчиво.)* целевое значение.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Следующий вопрос. Каково самое низкое значение ЛНП, после которого снижать ЛНП уже не полезно, а может быть вредно?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Когда мы проводили широкие исследования, когда ЛНП снижается ниже 25, у нас такой был механизм предупреждения. Пациенты, у которых ЛНП ниже 25, они находились под дополнительным наблюдением. Я думаю, что примерно 20-25, примерно на уровне 25.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Привет из Ташкента, это Узбекистан. Очень интересный вопрос касательно НАСГ (неалкогольный стеатогепатит). Пациенты с НАСГ у нас очень распространены. В следующем году академик Ивашкин будет проводить специальное исследование для оценки процента пациентов с НАСГ, потому что эти пациенты приходят с общими жалобами. И врачи

сейчас приблизительно оценивают уровень НАСГ в популяции примерно 27%, то есть, треть здорового населения. Как вы считаете, как эти препараты будут действовать на пациентов с НАСГ?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Мы должны понять, что увеличение АСТ и АЛТ не имеет ничего общего с отказом печени. Во всей истории терапии статинами ни один пациент не умер от проблемы с печенью, вызванной статинами. Поэтому важно понять, когда у нас повышается уровень АСТ и АЛТ, это связано с НАСГ, это может быть просто по другим причинам. Однако часто НАСГ сочетается с диабетом, часто с сердечными приступами. Я сказал бы, что если у пациента НАСГ, он должен получать статины. Но не было пока испытаний, поэтому я думаю, что мои коллеги из Ташкента, если они будут выписывать статиновые препараты пациентам с НАСГ, необходимо включить таких пациентов в базу данных и отслеживать их, и может быть, низкую дозу «Розувастатина», «Симвастатина» с «Эзетимибом». То есть, я не вижу особых противопоказаний, нет.

**Профессор Драпкина:** *(Говорит на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Я полностью согласна с вами, поскольку новые данные показывают, что статины влияют на фиброз в печени, то есть, улучшают ситуацию с фиброзом. Хорошо. Вы используете никотиновую кислоту в лечении своих пациентов?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Есть пациенты, у которых генетически высокий уровень холестерина, на уровне 340, и они не переносят статины, такое бывает. Единственное, что я могу делать, так это давать им «Эзетимиб», но этого недостаточно. Поэтому с некоторыми такими пациентами раньше я использовал никотиновую кислоту, потом перешел на «Ниаспан» (Niaspan) немецкого производства, а теперь вот на новый препарат, который я вам описал. Он работает, но некоторое покраснение лица все равно вызывается. Поэтому если вы будете выписывать «Тредаптив», не говорите, что лицо не будет краснеть, оно будет краснеть немножко, но гораздо лучше, чем просто при применении никотиновой кислоты. Я думаю, что мы до сих пор не знаем толком, каковы клинические преимущества этого препарата. Сейчас это изучается. Вот когда лечат гипертензию, диабет, мы больше и больше понимаем, что низкие дозы различных препаратов, скомбинированные вместе, гораздо лучше действуют, чем большая доза одного препарата. Поэтому, может быть, в будущем лечение таких заболеваний как диабет, гипертензия будет преимущественно комбинированными низкодозированными препаратами. Немножко статинов, немножко «Тредаптива», немножко других препаратов. Не сейчас, но это будет в будущем. Больше и больше будет попыток соединить разные препараты вместе в одной таблетке. Ну, достаточно логичный процесс. Технология для этого уже существует.

– **(Вопрос на английском языке.)**

– **(Перевод.)** Можно вас прервать, если возможно? У нас есть вопросы. Профессор, спасибо за замечательную презентацию. У меня 2 вопроса.

Нужно ли начинать лечение пациентов с **липодемией** (01:01:58) в комбинации статинов и «Эзетимиб», или начинать со статинов, а потом снижать дозу статинов и добавлять «Эзетимиб»?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Я бы всегда начинал со статинов, поскольку положительный эффект статинов абсолютно доказан, и начинать со статинов логично. Важно также сказать пациенту, что эта терапия не на неделю, не на месяц, а на всю жизнь. Я всегда начинаю со статинов, а потом добавляю «Эзетимиб», если мне нужно еще снизить холестерин липопротеинов низкой плотности. Но дозу статинов я не снижаю, потому что если пациент может принимать такую дозу... Чем более высокую дозу он может принять, тем лучше. Но к сожалению, меньшинство моих пациентов принимают статины в очень высоких дозах. Я, конечно, использую очень много «Эзетимиба».

– **(Вопрос на английском языке.)**

– **(Перевод.)** Мой второй вопрос. Выбор «Эзетимиба», зависит ли он от диеты пациента? Нужно ли нам его рекомендовать в сочетании, допустим, с диетой?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Я, честно говоря, не большой оптимист диет. Давным-давно, когда я начал заниматься липидами в Амстердаме, а раньше в Ванкувере, я

всегда начинал с трех месяцев диеты. Раньше делали так: 3 месяца диеты, потом физические упражнения, потом немножечко медицинской терапии. Но это не помогало. И когда пациент идет к диетологу и час консультируется... Я больше такого не делаю, это позади. Я советую им купить кулинарную книгу здоровых рецептов, но я не советую им садиться на диету, потому что диета оставляет у них ощущение, что они всю жизнь должны заниматься чем-то ужасным. Я им говорю: «Нет. Просто питайтесь здоровой пищей. Купите хорошую кулинарную книгу, где здоровые рецепты. И на 90% это будет зависеть от приема лекарств, не от диеты».

**Профессор Драпкина:** Может быть вопросы, профессор Сергиенко?

**Профессор Сергиенко:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Я не понимаю, является ли холестерин не ЛВП полезным параметром для клинической практики, или только для ученых в исследовании? Если непонятно, я повторю вопрос.

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Я вас отлично понимаю, потому что эти цифры мне тоже мало говорят, но это изменится. Я старше вас, я знаю, что есть люди моложе вас. В следующем поколении это изменится, я вам даже объясню почему. Если вы ставите человеку целевой уровень в 100, потом изучаете пациентов, которые ниже 100 по ЛНП, у них, по идее, должен быть низкий риск коронарных заболеваний. Но к сожалению, у тех пациентов, у которых при этом повышен уровень не ЛВП, у них все равно высокий риск. То есть, вот этот вот

параметр, не ЛВП, это более показательный параметр. Так же Апо А1, так же Апо В. То есть, если вы хотите действительно понять эффективность применения лекарств, ЛНП не самый показательный параметр, к сожалению, потому что я уже 30 лет работаю с этим параметром, и мне тоже очень странно переходить на другой параметр, на другие цифры. Но это произойдет. Основная причина в том, что это гораздо лучший маркер риска, чем ЛНП. Я сейчас работаю над мета-анализом всех исследований статиновых препаратов, где этот параметр измерялся. Не знаю, когда опубликую, когда мы закончим эту работу, но если вы увидите, вы увидите, что ЛНП не является хорошим маркером, по крайней мере, не у тех пациентов, у которых высокий уровень триглицеридов. То есть, по сути дела, мы недооцениваем риск. Увы, увy.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Следующий вопрос. Уважаемый профессор Кастелайн, как статины влияют на диастолическую функцию сердца?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Есть некоторые показания, но тем не менее, нет конкретного подтверждения того, что диастолическая функция сердца зависит от жесткости, от неупругости мышц сердца. Есть также показания, что вызываются некоторыми препаратами для снижения давления и антиаритмическими препаратами. То есть, если пациент на протяжении многих лет получает статины, то диастолическая функция слегка улучшается. То есть, жесткость миокарда в какой-то момент уменьшается под влиянием

статинов. Это не доказано, но создается такое впечатление. Если, допустим, «Розувастатин» получали пациенты, у которых была остановка сердца, то применение «Розувастатина» не дает никакой разницы. То есть, в этом случае применять статины слишком поздно.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Можно ли разделить пациентов с остановкой сердца на несколько групп, прежде всего, групп, в которых статины не работают? Пациенты, у которых была остановка сердца, которые после инфаркта, и у них высокий уровень холестерина, там статин работает.

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Я согласен. И пациенты с ранней диастолической дисфункцией, очень ранней диастолической дисфункцией. Вот в этом случае статины могут помочь, но пока это не подтверждено исследованиями, есть только некоторые указания на это.

**Профессор Драпкина:** *(Говорит на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Хорошо. А сейчас вопросы из нашей студии. Вы готовы? Хорошо.

– (Вопрос на английском языке.)

Джон Кастелайн: *(Ответ на английском языке.)*

– (Перевод.) Должен сказать, что я не особо оптимистично отношусь к этим результатам. Я думаю, что статины и в общем и целом снижение ЛНП помогает на ранних стадиях проблем с почками, и потеря нефронов со временем тоже уменьшается со статинотерапией. Я считаю, что наступит момент, когда почечная недостаточность настолько велика, что статины и «Эзетимиб» на это никак не повлияют, но возможно, если это ранняя стадия почечной недостаточности, она также является фактором риска для коронарного атеросклероза и инсультов. Если статины начинать давать достаточно рано... Причина, кстати, смерти таких пациентов, особенно на гемодиализе, она не ишемическая, там другие причины. Поэтому я не особо оптимистичен по результатам этого исследования. Два исследования, одно «Розувастатин» исследовали, другое тоже... Они показывают, что у пациентов на гемодиализе и с большой почечной недостаточностью статины не помогают. Не знаю, согласитесь вы со мной или нет, но я считаю так.

– (Вопрос на английском языке.)

Джон Кастелайн: *(Ответ на английском языке.)*

– (Перевод.) ...Принимать его каждый день. У нас вот в клинике есть медсестра, которая помогает убеждать пациентов. Нужно всегда попытаться это сделать.



**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Так, еще вопрос. Какой процент побочных эффектов при применении препарата «Ниацин» (никотиновой кислоты)?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Высокий, высокий. Я думаю, что вот старая никотиновая кислота практически у всех вызывала покраснение лица. Я думаю, это легко увидеть, так что если вы используете никотиновую кислоту, то раз в неделю обязательно лицо будет краснеть, или раз в день. То есть, вот этот вот параметр, о котором говорят.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** У нас тоже есть вопросы. Вопрос о более высоких дозах статинов. Что вы предпочитаете: высокие или средние дозы статинов?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** У пациентов с семейной гиперхолестеролемией, я в таком случае применяю самую высокую возможную дозу, но не для всех пациентов это необходимо. У моих пациентов наследственно очень высокий уровень ЛНП, мне приходится давать им очень высокие дозы статинов и «Эзетимиба». Остальным можно давать средние дозы статина и «Эзетимиба». Слишком общий вопрос. Каждый пациент уникален. Нет, если

он не жалуется на побочные эффекты, то и высокая доза статинов хороша, но если пациент жалуется на побочные эффекты, дайте ему пониженную дозу и «Эзетимиб». Это все зависит от пациента.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Не очень хороший вопрос, но... Какова наименьшая доза статинов?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Для пациентов, которые не переносят статины, я иногда использую 2,5 мг «Розувастатина». То есть, беру 5-милиграммовую таблетку, разрезаю, и даю через день людям, которые вообще не переносят статины. Потом начинаю давать каждый день, потом 5 мг через день. Даже 2,5 мг «Розувастатина» уже снижает ЛНП, неплохо. То есть, даже очень низкие дозы могут работать у людей, у которых появляются побочные эффекты.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** В «КОРОНЕ» и в других исследованиях использование статинов было связано с повышением диабета и инсулинорезистентности. Каковы механизмы, и можно ли это использовать у пациентов с метаболическим синдромом?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Вообще это характерно для всех статинов. Это показал мета-анализ. Минимально, но все статины усиливают диабет, но только у людей с метаболическим синдромом. Как это работает, никто не знает. Сейчас это исследуют, может быть, выяснят, но мы не знаем.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Каков механизм редких неврологических побочных эффектов статинов? Бессонница, полиневропатия?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Я не думаю, что есть какие-то научные доказательства подобных побочных эффектов. Если вы зададите поиск «побочные эффекты и статины», список будет длиннейший. Проблема в том, что так много людей принимают статины, как только у них что-то появляется, и они при этом принимают статины, они могут считать это побочным эффектом. Я думаю, единственный побочный эффект, подтвержденный побочный эффект статинов – это подъем АСТ и АЛТ, подъем КФК, общее чувство усталости, мышечные боли. Но я не верю в полиневропатию, в неврологические эффекты приема статинов. Не убедите меня. Не знаю, может, я не смогу убедить моих коллег из Молдавии, но тем не менее.

– **(Вопрос на английском языке.)**

– **(Перевод.)** Можно мне спросить, Оксана?

**Профессор Драпкина:** *(Говорит на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Сергей, с Вячеславом свяжитесь, пожалуйста.

– **(Вопрос на английском языке.)**

– **(Перевод.)** Верите ли вы в фитостеролы? Мы пытаемся оценить влияние лечения фитостеролами на уровень холестерина, но мы прервали это исследование. Что вы об этом думаете?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Есть 2 разных растительных стерола. И тот и другой снижают ЛНП на 9-11%, если использовать достаточно большое количество его в йогурте, в маргарине, в спредах, которые намазывают на хлеб. Проблема в том, что один из этих растительных стеролов вообще не впитывает... не поглощается организмом. И мы знаем, что некоторые люди поглощают некоторое количество фитостеролов. Если вы используете фитостеролы на протяжении 30 лет, приведет ли это у некоторых пациентов к увеличению уровня фитостеролов, которые могут быть... это может быть проатерогенным фактором. То есть, необходимо больше исследовать вот это вот соотношение поглощения фитостеролов некоторыми пациентами. Я думаю, что такие

исследования прекращать нельзя. Я полностью согласен с тем, что необходимо это исследовать, но ответы непредсказуемы. Необходимо гораздо больше данных о том, что происходит с фитостеролами, когда они попадают внутрь человека. Возможно, они являются проатерогенным фактором, и это зависит от количества.

– **(Вопрос на английском языке.)**

– **(Перевод.)** Так стоит ли нам проводить такие исследования с фитостеролами?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Естественно, конечно.

**Профессор Драпкина:** *(Говорит на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Уважаемый профессор Ивашкин. Мы вас хорошо видим, и мы ждем вопросов из студии «Видокс».

**Профессор Ивашкин:** Добрый вечер, Оксана. *(Говорит на английском языке.)*

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Уважаемый коллега, у гомозиготных пациентов, особенно в плохом состоянии, мы тоже делаем элфорез и проводим терапия высокими дозами статина с «Эзетимиба». Высокие дозы статинов, «Эзетимиб», и есть также показания к применению других препаратов, например, «Ломитапид» (Lomitapide), выпускаемый компанией «Aegerion» и «Митомицин» (01:28:02). Я думаю, что в будущем сочетание высоких доз статинов, «Эзетимиба», «Ломитапида» и/или «Митомицина», возможно, избавит нас от необходимости делать элфорез в 80% гомозиготных пациентов. Если мы сможем использовать ингибиторы АПФ и АТП, то я очень рекомендую терапию высокими дозами статинов и «Эзетимибом».

– **(Вопрос на английском языке.)**

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Это очень-очень хороший вопрос, Андрей. Вы, наверное, уже знаете ответ, поскольку тут нет рекомендаций. Это, знаете, такая прореха в рекомендациях, потому что умеренный риск говорит только об умеренной терапии, умеренном целевом значении. Но если уже есть атеросклероз сонной артерии, это большой риск инсульта, поэтому если вы вдруг это видите в пациенте, то нужно очень агрессивно его лечить. Да, но в рекомендациях это не прописывают, вы абсолютно правы. То же самое, допустим, если вы обнаружили бляшку в феморальной артерии. Тоже в рекомендациях это не прописано, но я в этом случае назначил бы

агрессивную терапию пациенту, хотя в рекомендациях ничего не прописано, и они вам в этом не помогут.

**Профессор Ивашкин:** *(Говорит на английском языке.)*

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Спасибо за добрые слова.

**Профессор Ивашкин:** *(Вопрос на английском языке.)*

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Это очень важное новое поле в исследовании липидов, очень хороший вопрос. И действительно, это существует, это реальность, и лучшим примером является тот факт, что если назначается «Эзетимиб», у некоторых людей ЛНП снижается на 10%, а у некоторых на 35%. И вы, наверное, видели таких пациентов. То есть, «Эзетимиб» имеет очень широкий разброс. Если вы поглощаете много холестерина, «Эзетимиб» будет лучше работать. Имеется в виду, что у пациентов с высокой абсорбцией холестерина, «Эзетимиб» работает лучше. Было также показано, что пациенты, которые лучше всего отвечают на терапию статинами, это те, у которых уровень поглощения холестерина, абсорбции холестерина самый низкий. Поэтому, возможно, можно разделить людей на группы: высокий синтез, низкий синтез, высокая абсорбция, низкая абсорбция. Проблема, конечно, заключается в том, что если вы предписываете статин и пациент на него

хорошо реагирует, с большой вероятностью это пациент с низкой абсорбцией, и он не очень хорошо среагирует на «Эзетимиб», недостаточно хорошо. А если он плохо реагирует на статины, то с большой вероятностью у него высокая абсорбция, и он хорошо среагирует на «Эзетимиб», на добавление «Эзетимиба». Важно ли это для клинических врачей? Как сгруппировать пациентов? Можно с помощью биохимического анализа. Там есть маркеры абсорбции. Ну, правда, это дорогой и сложный анализ, но можно определить уровень холестерина – это хороший маркер абсорбции. Да, это возможно. В клинической практике это дорого, нужна биохимическая лаборатория. Я думаю, что это не имеет практической пользы. Я думаю, что это больше для исследователей. А так в клинической практике доктор может интуитивно определить. Я знаю, что если, допустим, я выписываю 20 мг «Розувастатина», и холестерин у него снижается всего на 30% (я знаю, что человек надежный, что он препарат принимает, что он ест здоровую пищу), но в этом случае это наверняка объясняется высокой абсорбцией. Я ему еще дополнительно выписываю «Эзетимиб». Это достаточно простой путь решения, и врачу нужно просто посмотреть на результаты лечения, и понять, что некоторые люди плохо отвечают на терапию статинами просто потому, что у них такой вот уровень абсорбции холестерина.

– (Вопрос на английском языке.)

Джон Кастелайн: *(Ответ на английском языке.)*

– (Перевод.) Нет никакого соответствия и нет клинических средств определения этого вне пациента, поскольку абсорбция холестерина определяется активностью клеточной мембраны, клеток кишечника. И вполне возможно, что к этому есть генетическая предрасположенность.



Поэтому высокая активность тех или иных рецепторов и белков приводит к тому, что пациент обладает высоким или низким уровнем абсорбции. Как можно определить? Можно сделать биопсию и профилирование экспрессии, но это действительно такая очень серьезная наука уже. Это в поликлиниках проводится.

**Профессор Драпкина:** *(Говорит на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Еще раз, уважаемый Джон, я хочу представить вам светила нашей медицины. Они сейчас здесь, и их видят не только в России, но и в Восточной Европе и в Европе. Профессор Ивашкин – это глава нашей Интернет-сессии для интернистов по всей России. Профессор Кухарчук, профессор Коновалов. Вам всем огромное спасибо, и профессору Сергиенко, потому что он много вопросов задавал. К сожалению, у нас осталось всего 15 минут. Если есть возможность ответить на 4 вопроса, пришедших из Интернета, мы это сделаем, хорошо? Прежде всего, каково ваше мнение по использованию статинов у пациентов с холестазом и камней в желчном пузыре?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Статины не увеличивают продукцию холестерина печенью и также выделение холестерина в желчь, так что никакой взаимосвязи нет. Статины не улучшат и не ухудшат ситуацию. То есть, нужно будет делать, может быть, резекцию желчного пузыря или удаление камней. Вот фиброидные лекарства, они имеют отношение к камням, а статины нет.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Каково ваше мнение о теории, что гидрофильные статины имеют более низкий уровень побочных эффектов и плеiotропного эффекта?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Если посмотреть на крупные исследования, это не подтверждается, но если посмотреть на тысячи публикаций по маленьким каким-то исследованиям (тут клетку исследовали, там на мышах, там на животных), то да, кажется, что гидрофильные статины действительно имеют несколько другой профиль, но я в это не верю. Я считаю, что побочный эффект статинов зависит от дозы. Низкая доза – мало побочных эффектов. Как у «Розувастатина», так у «Симвастатина». Поэтому я думаю, что не подтверждено. Много мелких исследований, но если смотреть на крупные исследования, там нет никакой гетерогенности по безопасности статинов, нет разнородности. «Симвастатин» в больших дозах влияет на КФК, другие виды статинов в высоких дозах влияют на другие параметры. То есть, есть разница в том, на что влияют разные статины в высоких дозах, но тем не менее, они все имеют побочные эффекты.

**Профессор Драпкина:** *(Вопрос на английском языке.)*

– **(Перевод.)** И последний вопрос. Было значительное увеличение риска рака в исследовании SIAS, и никто не верит в дальнейший мета-анализ, который покажет, что «Эзетимиб» не увеличивает риск рака. Как же могут «Эзетимиб» людям рекомендовать, если еще он не прошел одобрение FDA?

**Джон Кастелайн:** *(Ответ на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Вообще, посмотрите, люди курили 40 лет, а потом заметили увеличение рака. Если вы работаете на фабрике, допустим, которая производит краски, через 30 лет у вас повысится риск лейкемии. Нет никаких химических веществ, которые повышают риск рака у пациентов через 5 лет. Они несовместимы с биологией человека. «Эзетимиб» за 5 лет, за 4 года просто не способен вызвать рак. И это были не случаи рака, а там смерть от рака. Тот же самый был случай с исследованием «Правастатина». Рак молочной железы – это абсолютная случайность была. Я уверен, что ни статины, ни «Эзетимиб» не увеличивают риск рака, потому что с биологической точки зрения это нонсенс. Вот подумайте, вы будете принимать лекарства, которые через 5 лет увеличат риск смертности от рака? Да это невозможно. Это же 40 лет нужно дышать растворителями и лаками, красками, поэтому невероятно, чтобы это было правдой. Вопрос хороший, но и ответ тоже очень ясный.

**Профессор Драпкина:** *(Говорит на английском языке.)*

– **(Перевод.)** Большое спасибо. К сожалению, мы не сможем ответить на все пришедшие вопросы. Если вы согласны, я все эти вопросы вам направлю по электронной почте. Может быть, вы тогда время найдете и ответите, и мы на форум вывесим. Огромное вам спасибо. Огромное спасибо за замечательную презентацию. И в заключении можно сказать, что сегодня более 3000 врачей не только из России, но и из Украины, Казахстана, Европы видели вас. И я думаю, что это была замечательная Интернет-сессия. Большое спасибо. Большое спасибо «Видоксу». До свидания.