

**Полюхова Д.Ю., Черепанова Д.С., Изможерова Н.В.  
ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В  
ПЕДИАТРИИ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Polyuhova D.Yu., Cherepanova D.S., Izmozherova N.V.  
APPLICATION OF STATINS IN CLINICAL PRACTICE IN  
PEDIATRICS**

Department of pharmacology and clinical pharmacology  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

mail: cherepanovva.99@yandex.ru

**Аннотация.** В данной работе представлены материалы по целесообразности применения статинов при семейной гиперхолестеринемии в детской практике. Изучены аспекты безопасности и эффективности лечения как ребенка, так и беременной и кормящей матери, а также возможные побочные и нежелательные эффекты.

**Annotation.** This paper presents data on expediency of use of statins in the family giperholesterinemia in pediatric practice. The aspects of safety and efficiency of treatment of both the child, and pregnant and nursing mother, and also possible side and undesirable effects are studied.

**Ключевые слова:** статины, семейная гиперхолестеринемия, педиатрия.

**Key words:** statins, family giperholesterinemia, pediatrics.

**Введение**

Статины являются препаратами выбора при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Способность улучшать прогноз как у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с высоким риском их развития подтверждена результатами крупномасштабных рандомизированных исследований и выгодно выделяет данную группу лекарств среди других гиполипидемических препаратов [1].

Статины применяются при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, первичной гиперхолестеринемии, комбинированной гиперлипидемии, дисбеталипопротеинемии и семейной эндогенной гипертриглицеридемии. Отмечается, что у детей с семейной гиперхолестеринемией (СГ) применение

антигиперлипидемических лекарственных средств способствовало значительному улучшению результатов лечения [9].

В таком случае вполне оправданным выступает применение статинов, которые считаются вполне безопасной и хорошо переносимой группой лекарственных средств у детей, но в то же время их долгосрочная безопасность в этой возрастной группе до сих пор не установлена.

**Цель исследования** – оценка безопасности применения статинов в детской практике.

#### **Материалы и методы исследования**

Литературный поиск сведений о безопасности и эффективности применения статинов в детской практике в базах PubMed, The Cochrane Library и eLibrary.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

1. Подход к лечению дислипидемии у детей поэтапный, и в основе его лежит изменение образа жизни. Однако если уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) остается  $\geq 3,36$  ммоль/л через 3–6 месяцев с изменением образа жизни человека, необходимо рассмотреть возможность приема лекарств. При постоянном повышении уровня холестерина ЛПНП  $\geq 4,91$  ммоль/л рекомендуется терапия статинами [6]. Статины снижают уровень холестерина ЛПНП на 20-40% у детей и подростков с выраженным повышением холестерина ЛПНП или с СГ, оказывая положительное влияние на другие атерогенные липиды, такие как апо-В и холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Статины также повышают уровень апо-А1 и холестерина ЛПВП [4].

2. Статины безопасны. Неблагоприятные эффекты в стандартных дозах редки и включают миалгию, миопатию и повышение уровня печеночных ферментов, в то время как неблагоприятные воздействия на рост, развитие или половое созревание не наблюдаются [2].

3. Эффективность лечения также была доказана в клиническом исследовании, которое проводилось в течение 1 года у 16 педиатрических пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавших только гипохолестеринемическую диету или диету плюс препарат (симвастатин 10 мг / день). После 12 месяцев лечения симвастатином, общий холестерин и холестерин липопротеинов низкой плотности показали статистически значимое снижение. Снижение общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у пациентов, соблюдающих диету, составило только 4% и 3% (все) и 17% и 4% (группа А) через 6 и 12 месяцев соответственно [3].

4. Американская кардиологическая ассоциация решила рекомендовать статины для детей с СГ в 2006 году, и в настоящее время многие рекомендации советуют статины для детей и подростков с СГ (таблица).

Таблица 1

Краткое изложение рекомендаций по лекарственным средствам в Руководствах для детей и подростков с гетерозиготной СГ

<b>Руководящий комитет/ академическое общество</b>	<b>Медикаментозное лечение после адекватной диетотерапии / Препарат первого выбора</b>	<b>Контрольн. значения ХС-ЛНП</b>
National Institutes of Health (США, 1992)	Возраст > 10 л и ХС-ЛНП $\geq$ 4,9 ммоль/л, или 4,14 ммоль/л с доп. рисками заболеваний ССС. Пр-т - смолы, связывающие желчные кислоты (ССЖК)	-
American Heart Association (США, 2006)	Возраст $\geq$ 10 л у мальчиков и после менархе у девочек, ХС-ЛНП $\geq$ 3,36 ммоль/л. Пр-т – статины.	ХС-ЛНП < 3,36 ммоль/л
American Heart Association (США, 2007)	Возраст $\geq$ 10 л у мальчиков и после менархе у девочек, ХС-ЛНП $\geq$ 4,9, или 4,14 с доп. рисками заболеваний ССС. Пр-т – статины.	Минимально – ХС-ЛНП < 3,36 ммоль/л Идеально – ХС-ЛНП < 2,8 ммоль/л
American Academy of Pediatrics (США, 2008)	Возраст $\geq$ 8 л, и ХС-ЛНП > 4,9, или 4,14 с доп. рисками заболеваний ССС. Пр-т – статины.	ХС-ЛНП < 4,14 ммоль/л (2,8 – 3,36 ммоль/л в группах с высоким риском)
NICE (Великобритания, 2008)	Обычно в 10 л с доказанной СГ. Пр-т – статины.	-
Australian Atherosclerosis Society (Австралия, 2011)	Возраст $\geq$ 10 л у мальчиков и после менархе у девочек. Пр-т – статины.	Средние риски – ХС-ЛНП < 4 ммоль/л, Высокие риски – ХС-ЛНП < 3 ммоль/л
American Academy of Pediatrics (США, 2011)	Возраст $\geq$ 10 л и ХС-ЛНП $\geq$ 4,9 или 4,14 с доп. рисками заболеваний ССС. Пр-т – статины.	ХС-ЛНП < 3,36 ммоль/л

National Lipid Association (США, 2011)	Возраст $\geq 8$ л и ХС-ЛНП $\geq 4,9$ . Пр-т – статины.	Уменьшение ХС-ЛНП на 50% или ХС-ЛНП $< 3,36$ ммоль/л
Japan Atherosclerosis Society (Япония, 2012)	Возраст $\geq 8-10$ л у мальчиков и после менархе у девочек, ХС-ЛНП $\geq 4,9$ , или 4,14 с доп. рисками заболеваний ССС. Пр-т - ССЖК.	-
EAS (Европа, 2013)	Возраст $\geq 8-10$ л с доказанной СГ. Пр-т – статины.	ХС-ЛНП $< 3,5$ ммоль/л
International FH Foundation (Всемирно)	Возраст $\geq 8-10$ л с доказанной СГ. Пр-т – статины.	Возраст 8-10 лет – ХС-ЛНП $< 4$ ммоль/л Возраст $> 10$ лет – ХС-ЛНП $< 3,5$ ммоль/л
European Society of Cardiology (Европа, 2016)	Возраст $\geq 8-10$ л с доказанной СГ. Пр-т – статины.	Возраст 8-10 лет – снижение ХС-ЛНП $\geq 50\%$ Возраст $> 10$ лет – ХС-ЛНП $< 3,5$ ммоль/л
Российское кардиологическое общество (Россия, 2017)	Возраст $\geq 8-10$ л с доказанной СГ. Пр-т – статины.	Возраст 8-10 лет – ХС-ЛНП $< 4$ ммоль/л Возраст $> 10$ лет – ХС-ЛНП $< 3,5$ ммоль/л

Рекомендуется начинать медикаментозную терапию после изменения образа жизни примерно через 6-12 месяцев. Иногда уровни липидов в период полового созревания сильно колеблются. С другой стороны, мероприятия по изменению образа жизни важны, но одних их недостаточно при СГ [8].

Доказана эффективность и безопасность применения питавастатина у японских детей мужского пола с СГ. Питавастатин умеренно безопасно снижал уровни ЛПНП у этих детей [8].

В США и Европе симвастатин, ловастатин, аторвастатин, правастатин, флувастатин и розувастатин были одобрены для применения у детей с СГ. В Австралии правастатин, симвастатин и флувастатин были лицензированы для детей. Питавастатин стал единственным одобренным статином для детей с СГ в Японии [7].

Одной из проблем применения статинов у детей являются гормональные изменения. Рекомендации советуют контролировать физическое и сексуальное развитие, хотя повторные кратковременные исследования показали очень незначительные эффекты гормональных изменений. Кроме того, потенциальное влияние на центральную нервную систему обсуждалось, и большинство разрешённых статинов лицензированы для детей > 8 - 10 лет [5].

Оптимальное лечение статинами с детства является выполнимой и многообещающей стратегией предотвращения ранней сердечной смерти у пациентов с СГ. Раннее начало приема статинов может привести к почти нормализованному риску ИБС в течение всей жизни. Хотя есть некоторые нерешенные проблемы безопасности, нет никаких очевидных вредных доказательств, превосходящих ожидаемые выгоды до настоящего времени. Нужно судить о балансе между достоинствами и недостатками раннего введения статинов в молодом возрасте при СГ [7].

Статины представляют собой относительно крупные молекулы, которые относительно мало переносятся из материнской сыворотки в грудное молоко [10]. Статины метаболизируются главным образом при первом попадании в печень и имеют низкую пероральную биодоступность. Даже если бы грудное молоко содержало статины, системное всасывание младенцем было бы очень ограниченным с низким риском фармакологических эффектов.

При отсутствии клинических данных выбор статинов для кормящих женщин должен основываться на фармакокинетических свойствах активных ингредиентов. Розувастатин и правастатин являются гидрофильными статинами с теоретически более низким переносом в грудное молоко, чем липофильные статины. Розувастатин имеет более высокую степень связывания с белком, более высокую молекулярную массу и более высокий объем распределения, чем правастатин, и поэтому может быть предпочтительным [11].

#### **Выводы:**

1. Статины могут и должны применяться в детской практике, в частности при семейной форме гиперлипидемии.

2. Статины имеют высокую эффективность и безопасность, относительно мало метаболизируются из материнской сыворотки в грудное молоко.

3. В США и Европе симвастатин, ловастатин, аторвастатин, правастатин, флувастатин и розувастатин были одобрены для применения у детей с СГ. В Австралии правастатин, симвастатин и флувастатин были лицензированы для детей. В Японии питавастатин стал единственным одобренным статином для детей с СГ.

#### **Список литературы:**

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / В.В. Кухарчук [и др.] // Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. - №1. - С. 6-44.

2. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia / Avis H.J. [etc.] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2012. – №8. – p. 1803-1810.

3. Diet only and diet plus simvastatin in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood / Stefanutti C [etc.] // Drugs under experimental and clinical research. – 2011. - №1. – p. 23-28.

4. Eiland L.S. Luttrell P.K. Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population // The journal of pediatric pharmacology and therapeutics. – 2010. – №3. – p. 160-172.

5. Efficacy and safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia / Harada-Shiba M [etc.] // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2016. - №23. – p. 48-55.

6. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular Health and risk reduction in Children and adolescents: summary report // Pediatrics. – 2011. – №128. – p. 213–256.

7. Mabuchi H. Therapy: PCSK9 inhibitors for treating familial hypercholesterolaemia [Text] / Mabuchi H, Nohara A. // Nature reviews. Endocrinology. – 2015. - №1. – p. 8-9.

8. Nohara A. Optimal Treatment using Statins from Childhood in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2016. – №1. – p. 39-43.

9. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients / Mills E.J. [etc.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – № 22. – p. 1769-1781.

10. Statins and breastfeeding in familial hypercholesterolaemia / Holmsen ST [etc.] // Tidsskrift for den Norske laegeforening. – 2017. - №10. – p. 686-687.

11. Statins and congenital malformations: cohort study / Bateman BT [etc.] // BMJ. – 2015. - №5. – p. h1035.

УДК 615.12: 339.137.2

**Пономарева Е.В., Шендрикова Т.И., Петров А.Л.  
ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ  
АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ НА ЛОКАЛЬНОМ РЫНКЕ**

Кафедра управления и экономики фармации, фармакогнозии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**E. V. Ponomareva, T.I. Shendrikova, A.L.Petrov.  
INTEGRAL ASSESSMENT OF THE COMPETITIVENESS OF PHARMACY  
ORGANIZATIONS IN THE LOCAL MARKET**

Department of management and economics of pharmacy, pharmacognosy  
Ural state medical university