ЗНАЧЕНИЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

Е.П. Трухачева, М.В. Ежов*

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ.
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии
Е.П. Трухачева, М.В. Ежов*
ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

На сегодняшний день стандартом в лечении больных атеросклерозом является применение статинов. Назначение препаратов этой группы ассоциируется со снижением риска смертности и коронарных осложнений на 30%. Однако у существенной доли пациентов угроза развития повторных событий достаточна высока. Это может быть связано с тем, что у многих пациентов сохраняется сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, повышенная концентрация триглицеридов и липопротеида(а). Применение никотиновой кислоты у такой категории больных может быть необходимым для нормализации всех показателей липидного профиля, включая липопротеид(а), что позволит в какой-то степени добиться снижения резидуального риска. Приводятся данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность высоких доз никотиновой кислоты в кардиологической практике. Показано, что никотиновая кислота как в монотерапии, так и в комбинации со статинами способствует регрессии коронарного и каротидного атеросклероза и снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений. Пролонгированные формы никотиновой кислоты, правильный режим приема и регулярный контроль биохимических параметров крови способствуют длительному и безопасному применению препарата у больных с клинически значимым атеросклерозом.
Ключевые слова: никотиновая кислота, резидуальный риск, липопротеид(а), атеросклероз.
РФК 2011;7(3):365–370

Value of nicotinic acid in the current cardiology
E.P. Trukhacheva, M.V. Ezhov*
Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552, Russia

Statin intake is a standard in the treatment of patients with atherosclerosis nowadays. These drugs therapy associates with 30% risk reduction in mortality and coronary events. However, the threat of recurrent events is sufficiently high in large part of patients. This can be related to low level of high density lipoprotein cholesterol as well as elevated levels of triglycerides and lipoprotein(a). Nicotinic acid intake in these patients may be necessary for the normalization of lipid profile, including lipoprotein(a), and will be able to reduce residual cardiovascular risk. Evidence-based medicine data are presented to prove an efficacy of nicotinic acid in high doses in cardiology practice. Nicotinic acid both in monotherapy and in combination with statins contributes to coronary and carotid atherosclerosis regression and reduces an incidence of cardiovascular complications. Long-acting formulation of nicotinic acid, correct receiving regime and blood biochemical monitoring contribute to long-term safety of the drug in patients with clinically significant atherosclerosis.
Key words: nicotinic acid, residual risk, lipoprotein(a), atherosclerosis.
Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):365–370

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marat_ezhov@mail.ru

Введение

Согласно данным Роскомстата от 2009 г., в России более 7 млн человек страдают хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Наиболее актуальной задачей у данной категории больных является профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в основе которой лежит оптимальная медикаментозная терапия, включающая применение гиполипидемических препаратов, в первую очередь статинов [1]. Однако, несмотря на прием последних, частота ССО остается неприемлемо высокой: за 5 лет наблюдения осложнения отмечаются в 2/3 случаев на статинах и у s лиц на плацебо [2]. Причинами резидуального риска могут быть факторы, трудно поддающиеся коррекции статинами: низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышенная концентрация триглицеридов (ТГ) и липопротеида(а) [Лп(а)]. В 2010 г. совет экспертов Европейского Общества по изучению атеросклероза признал Лп(а) независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ИБС [3]. Рекомендовано определение уровня Лп(а) у лиц умеренного или высокого риска развития ССО: с преждевременным развитием ИБС, семейной гиперхолестеринемией (СГХС), наследственным анамнезом ССЗ и/или высокого уровня Лп(а), повторными кардиоваскулярными осложнениями, несмотря на терапию статинами, у лиц, имеющих 10-летний риск смерти от ССЗ ⩾3%, согласно Европейским рекомендациям, и/или 10-летний риск развития ССЗ ⩾10% в соответствии с Американскими рекомендациями. После достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза и высоким уровнем Лп(а) рекомендуется его снижение менее 50 мг/дл.

Никотиновая кислота

Из применяемых в клинической практике липотропных препаратов лишь никотиновая кислота (НК) может значимо влиять на концентрацию Лп(а). НК является старейшим из лекарственных средств, приме-

Сведения об авторах:
Трухачева Елена Павловна *– аспирант отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, РКНПК*
Ежов Марат Владиславович *– д.м.н., отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, РКНПК*

няемых для коррекции дислипидемии. Гиполипидемический эффект высоких доз НК был открыт еще в середине XX века. В 1955 г. канадский патологоанатом R. Altschul обнаружил, что НК в дозе 1 г/сут снижает концентрацию общего холестерина (ОХС) в плазме у кроликов и препятствует развитию атероматоза [4]. Уже через год после этой публикации Parsons et al. из американской клиники Мейо сообщили о применении НК в дозе 3 г/сут у семи пациентов с СГХС. Через 12 нед лечения было отмечено снижение ОХС и ХС ЛНП на 16%, а отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП снизилось с 9,0 до 5,6 [5]. В 1959 г. Parsons и Flinn сообщили об эффекте НК в дозе 3-6 г/сут у 44 пациентов с концентрацией ОХС более 7 ммоль/л. Через 56 нед отмечено снижение ОХС на 20%, повышение ХС ЛВП на 44%, уменьшение ХС ЛНП/ХС ЛВП с 5,0 до 2,8. Авторы также сообщали о регрессии ксантом [6].

Известны следующие механизмы липотропных эффектов НК: а) подавление ключевого фермента синтеза ТГ – диацилглицерол ацилтрансферазы-2; б) увеличение концентрации ЛВП 2 типа за счет замедления катаболизма в печени апо А-I и увеличения периода полужизни ЛВП; в) уменьшение мобилизации свободных жирных кислот из жировой ткани; г) повышение активности атеропротективного биомаркера адипонектина через рецептор GPR109A [7]. Механизм, с помощью которого ниацин влияет на концентрацию Лп(а), неизвестен.

До 60-76% принятой дозы НК быстро абсорбируется. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 30-60 мин после назначения обычных форм НК и через 4-5 ч для форм НК замедленного высвобождения. До 90% принятого внутрь препарата выделяется с мочой как в нативном виде, так и в виде метаболитов [8]. НК в суточных дозах 3,0-6,0 г приводит к снижению уровня: ОХС и ХС ЛНП на 20%, ТГ – на 30-70%, Лп(а) на 30%, повышению уровня ХС ЛВП на 14-35% [9].

Доказательная база

НК и ее производные как в монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими средствами продемонстрировали свою эффективность во многих контролируемых исследованиях.

С 1966 г. в США проводилось многолетнее многоцентровое (53 центра) исследование CDP (Coronary Drug Project Study) [10]. В него были включены мужчины в возрасте 30–65 лет, имевшие в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ). Среди исследуемых препаратов были клофибрат, эстрогены и ниацин, при этом суточная доза ниацина достигала 3,0 г. Численность основной группы для каждого из препаратов составила 1100 человек, контрольная группа была в 2 раза больше. Проспективное наблюдение за группой, получавшей ниацин, продолжалось 8,5 лет. Применение ниацина привело к уменьшению частоты нефатального ИМ на 27% (по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо), инсультов – на 27%, потребности в хирургическом вмешательстве на сердце и сосудах – на 46%. Было решено продолжить наблюдение за больными обеих групп, но без приема плацебо и ниацина до 15 лет в общей сложности. В конце этого срока у больных, получавших длительно НК, смертность общая и от ИБС оказалась на 11% меньше, чем в контрольной группе. Средняя продолжительность жизни больных, получавших НК, за период наблюдения была дольше на 1,63 г. по сравнению с группой плацебо [11].

В исследование CLAS- I (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study) по изучению регрессии коронарного атеросклероза по данным количественной коронарной ангиографии (КАГ) включили 162 некурящих мужчины в возрасте от 40 до 59 лет с операцией коронарного шунтирования в анамнезе. Больные были рандомизированы на прием колестипола 30 г/сут в комбинации с ниацином в дозе 4 г/сут и колестипола в сочетании с плацебо. Исходный уровень ОХС в исследуемых группах составил 243±35 мг/дл, ХС ЛНП 170±31 мг/дл, ХС ЛВП 42±8 мг/дл и ТГ 150±88 мг/дл. Спустя 2 г. от начала лечения всем пациентам была выполнена повторная КАГ. В группе пациентов, принимавших ниацин в дозе 4 г и колестипол 30 г/сут, наблюдали регрессию атеросклероза коронарных артерий в 16% случаев, в группе плацебо – в 2,4% случаев, не отмечено у изменений 45% и 37%, прогрессия отмечалась у 39% и 59% больных, соответственно (p=0,004). Концентрация общего ХС в основной группе снизилась на 26%, в контрольной – на 4%, ХС ЛНП – на 43% и 5% , ТГ – на 21% и 5%, а ХС ЛВП повысился на 37% и 2%, соответственно [12]. По завершении исследования CLAS-I участникам было предложено принимать ту же терапию еще в течение 2 лет в рамках исследования CLAS-II: 138 пациентов согласились и у 103 была выполнена контрольная КАГ. Не отмечено прогрессирования коронарного атеросклероза в 52% случаев в группе ниацина против 15% в группе плацебо, регресс выявлен в 18% против 6% случаев, соответственно (p<0,05) [13].

Рандомизированное исследование HATS (The HDL Atherosclerosis Treatment Study) [14] показало, что комбинация низкой дозы симвастатина 10-20 мг и высокой дозы ниацина 2-4 г значимо повышает концентрацию ХС ЛВП на 29%, снижает уровень ХС ЛНП на 43%, ТГ – на 38%, Лп(а) – на 15%, апоВ – на 38% по сравнению с группой плацебо. После 3 лет комбинированной терапии при повторной КАГ отмечена регрессия стенозов коронарных артерий

(-0,4% против увеличения в группе плацебо на 3,9%; p<0,001). Кроме того, частота смертельных исходов, ИМ, инсульта и операций реваскуляризации миокарда в группе активной терапии составила 3%, тогда как в группе плацебо достигала 24% (p<0,05).

В исследовании ARBITER-2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) [15] участвовали 167 больных ИБС с уровнем ХС ЛВП менее 45 мг/дл и к подобранной терапии статинами добавляли ниацин замедленного высвобождения 1000 мг/сут или плацебо. Первичной точкой считали динамику толщины комплекса интима медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) через год лечения; исходно она составляла 0,884±0,234 мм. Приверженность лечению ниацином превысила 90%, и 149 больных (89,2%) завершили исследование. Уровень ХС ЛВП возрос в группе ниацина на 21% (с 39 до 47 мг/дл). Через 12 мес отмечена прогрессия ТИМ в группе плацебо (0,044±0,100 мм; p<0,001) и отсутствие изменений в группе ниацина (0,014±0,104 мм; p=0,23). ССО зарегистрированы у 3 больных на ниацине (3,8%) и у 7 человек, получавших плацебо (9,6%; p=0,20). Авторы сделали вывод, что присоединение ниацина к терапии статинами замедляет прогрессию атеросклероза у больных ИБС с умеренно сниженным уровнем ХС ЛВП.

По окончании исследования ARBITER-2 участникам было предложено продолжать лечение еще на протяжении 12 мес в рамках исследования ARBITER-3 [16]: 130 пациентов получали статины в комбинации с НК 1000 мг/сут или плацебо. Исследование завершили 104 пациента, 47 из группы плацебо и 57 из группы НК. После 24 мес лечения отмечено увеличение концентрации ХС ЛВП с 39,5 до 48,6 мг/дл (p<0,001) наряду с незначительным снижением ХС ЛНП и ТГ. Из 125 участников ARBITER-2, принимавших комбинированную терапию в течение 12 мес, отмечена регрессия ТИМ на 0,027±0,011 мм (p<0,001 по сравнению с плацебо). В группе из 57 участников, получавших НК на протяжении 24 мес, получено дополнительное уменьшение ТИМ ОСА на 0,041±0,021 мм (p=0,001 по сравнению с плацебо).

Целью исследования ARBITER-6 HALTS (HDL and LDL Treatment Strategies) было доказать, что повышение уровня ХС ЛВП у больных с высоким риском ИБС, достигших целевого уровня ХС ЛНП (<2,6 ммоль/л), вызывает регрессию атеросклероза сонных артерий в большей степени, нежели интенсивная терапия, направленная только на снижение уровня ХС ЛНП. В исследовании сравнивали два режима лечения: статин+эзетимиб 10 мг/сут и статин+НК 2 г/сут. Срок наблюдения составил 14 мес. По окончании исследования концентрация ХС ЛНП у пациентов обеих групп составляла 1,7–1,8 ммоль/л, но у больных, получавших НК, уровень ХС ЛВП был выше на 25%, а ТГ – ниже на 20%, чем в группе пациентов, получавших эзетимиб. Прием НК приводил к статистически значимому снижению средней ТИМ сонных артерий как через 8 мес, так и через 14 мес (p=0,003). В группе больных, получавших эзетимиб, значимых изменений ТИМ не отмечено. Частота ССО была ниже в группе ниацина: 1%, в сравнении с 5% на эзетимибе (p=0,04) [17].

В 2010 г. был опубликован мета-анализ, посвященный оценке влияния НК как в монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими средствами на прогрессирование атеросклероза и развитие его осложнений. В анализ были включены 11 рандомизированных исследований, выполненных в период с января 1966 г. по ноябрь 2009 г. с участием 2 682 больных в группе активного лечения и 3 934 пациентов группы сравнения. Было показано, что применение НК приводило к снижению риска коронарных событий на 25% (95%ДИ=14-35%; p<0,0001), инсульта – на 26% (8-41%; p<0,007), всех ССО – на 24% (21-35%; p<0,0001). У пациентов, получавших ниацин, отмечались признаки регрессии коронарного атеросклероза и снижение частоты прогрессии атеросклеротических поражений. Подобные эффекты ниацина отмечены и в отношении ТИМ ОСА с уменьшением в среднем на 0,017 мм/год (95%ДИ: от -0,022 до -0,012 мм) [18].

Плейотропные эффекты никотиновой кислоты

Помимо гиполипидемического действия и способности вызывать регресс атеросклеротических изменений в сосудах, НК обладает противовоспалительным и профибринолитическим действием.

В настоящее время хорошо известно, что повышение уровня воспалительных биомаркеров ассоциируется с увеличением риска развития ССО [19,20]. Такими маркерами являются липопротеид-ассоциированная фосфолипаза A_2 (Лп-ФЛА$_2$) и С-реактивный белок (СРБ). Определение в сыворотке крови повышенной концентрации СРБ и Лп-ФЛА$_2$, а также показателей фибринолитической активности может реклассифицировать больных в категорию более высокого риска развития ССО, что, в свою очередь, будет определять дальнейшую тактику лечения. Данные о влиянии НК на уровень Лп-ФЛА$_2$ и СРБ немногочисленны. В небольшом исследовании 54 больных со стабильной ИБС были рандомизированы на прием 1000 мг ниацина либо плацебо в течение 3 мес дополнительно к стандартной терапии, включавшей статины. В группе ниацина снижались уровни Лп-ФЛА$_2$ и СРБ – на 20% и 15%, соответственно. В группе плацебо изменений уровня маркеров воспаления зарегистрировано не было [20].

Отмечено снижение уровня СРБ в плазме на фоне комбинированного применения ловастатина (40 мг/сут) и НК замедленного высвобождения (2 г/сут). Через 1 год терапии уровень СРБ снизился на 24% (p<0,01) [21]. Терапия НК в дозе 1000-1500 мг/сут на протяжении 15 нед у больных с сахарным диабетом 2 типа привела к снижению уровня СРБ на 20% [22].

Еще в конце 50-х годов XX века было показано пиковое повышение фибринолитической активности плазмы через 10–15 мин после внутривенного введения НК [23]. Никотинамид в отличие от ниацина не обладает подобным эффектом. НК, добавляемая in vitro к плазме крови, также не влияет на параметры фибринолиза. In vivo показано, что НК влияет на фибринолитическую систему напрямую или, возможно, через свободные жирные кислоты. Переход плазминогена в плазмин, фермент, который «лизирует» фибрин, является ключевой ступенью фибринолиза. Активация происходит с помощью тканевого активатора плазминогена (ТАП). ТАП инактивируется ингибитором активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1), который синтезируется печенью, жировой тканью и эндотелиоцитами. НК уменьшает выделение ИАП-1 из HepG2 клеток вследствие подавления его синтеза [24]. ИАП-1 считается дополнительным фактором риска ИБС [25]. У мужчин с гипертриглицеридемией при приеме НК уровень ИАП-1 и ТАП, фибриногена, активность α2-антиплазмина снижалась на 31%, 15%, 15% и 12%, соответственно [26]. У 80 больных с периферическим атеросклерозом, включенных в исследование ADMIT (Arterial Disease Multiple Intervention Trial), ниацин также снижал уровень фибриногена на 48 мг/дл [27]. Таким образом, НК снижает уровень 2 тромбогенных факторов риска: ИАП-1 и фибриногена.

Применение в клинической практике

В клинической практике применяют собственно НК и ее производные – формы медленного высвобождения (ниаспан и эндурацин), также в США используется фиксированная комбинация НК и ловастатина – адвикор. Формы замедленного высвобождения НК переносятся лучше, но обладают меньшей эффективностью в отношении снижения липидов. По данным российских исследователей, эндурацин снижал уровень ХС ЛНП на 21%, ТГ – на 14%, Лп(а) – на 14%, увеличивал уровень апо AI на 12% и ХС ЛВП – на 12% [28].

Безопасность применения никотиновой кислоты

Несмотря на все достоинства, НК не нашла широкого применения в клинической практике. Это связано с тем, что прием НК в высоких дозах может сопровождаться побочными явлениями. Основным побочным эффектом при применении кристаллической формы НК является ее плохая переносимость, связанная с «приливами» и гиперемией кожных покровов. Реакция обусловлена активным высвобождением простагландинов (простациклин и простагландин E_2 и D_2) [29]. Назначение аспирина за полчаса до приема НК может существенно минимизировать ощущения жара и покраснение кожи [30].

В больших дозах НК уменьшает экскрецию мочевой кислоты и может спровоцировать приступ подагры (5-10% пациентов), ухудшает толерантность к углеводам, особенно у пациентов с сахарным диабетом (в 10% случаев). Побочные эффекты со стороны печени проявляются повышением трансаминаз (3-5% больных), в отдельных случаях возможно развитие печеночной недостаточности. Миопатия при приеме НК встречается редко и главным образом при комбинации со статинами и фибратами. Ниацин повышает секрецию гистамина и моторику желудка, что может сопровождаться обострением язвенной болезни желудка. Однако наиболее грозным, но вместе с тем редким осложнением является развитие печеночной недостаточности. Печеночная недостаточность проявляется резким снижением уровня ХС, выраженным повышением уровня печеночных ферментов и клиникой печеночной комы [31]. С целью профилактики печеночной недостаточности необходим периодический контроль трансаминаз, гамма-глютамилтранспептидазы. Побочные эффекты могут быть нивелированы, если начинать применение НК с малых доз (250-500 мг/сут) с постепенным увеличением дозы с интервалом в одну неделю, принимать только с пищей, не совмещать с горячими напитками и алкоголем, не принимать горячий душ или ванну вскоре после приема НК.

Назначение НК противопоказано при язве желудка, желудочных кровотечениях в анамнезе. Осторожность следует соблюдать при ее назначении пациентам с рабдомиолизом, заболеваниями печени, нестабильной стенокардией, геморрагическим диатезом в анамнезе. Относительными противопоказаниями к назначению НК являются артериальная гипотония, подагра, сахарный диабет 2 типа [31].

Оценке безопасности и эффективности терапии НК были посвящены крупные исследования SEACOAST (Safety and Efficacy of a combination of Extended Release Niacin and Simvastatin trial) и OCEAN (Open label Evaluation of the safety and Efficacy of a combination of Niacin ER and Simvastatin).

В исследовании SEACOAST-I [32] было показано, что из 319 пациентов, включенных в исследование, только у одного, принимавшего 20 мг симвастатина и 1000 мг ниацина, имело место серьезное нежелательное явление. Побочные явления с досрочным завершением исследования зарегистрированы у 5,3% пациентов из группы симвастатина и у 12,2% и 15,6% пациентов,

получавших комбинированную терапию ниацином и симвастатином (1000/20 и 2000/20 мг/сут, соответственно). В SEACOAST-II [33], из 345 участников одно серьезное нежелательное явление было зарегистрировано у пациента из группы монотерапии симвастатином. Нежелательные явления, ставшие причиной прекращения лечения, зарегистрированы у 4,2% пациентов из группы монотерапии симвастатином 80 мг/сут, 11,2 и 12% пациентов в группах комбинированной терапии ниацин/симвастатин 1000/40 мг и 2000/40 мг, соответственно. Среди нежелательных явлений были преимущественно приливы, возникавшие на фоне ниацина.

Последние данные свидетельствуют о том, что гиперемия и приливы могут быть маркером повышенного липидного ответа на терапию ниацином. Это было отмечено в исследовании ARBITER-2 [15]. Интересно, что пациенты, которые сообщили о гиперемии, имели значительно больший ответ по увеличению ХС ЛВП, чем пациенты без гиперемии. Если эти результаты будут подтверждены в последующих исследованиях, пациентам следует продолжать лечение ниацином, не рассматривая гиперемию как серьезный побочный эффект.

В исследовании OCEAN из 509 участников из-за развития нежелательных явлений выбыли из исследования 23% человек, у 0,6% отмечались серьезные нежелательные явления. Повышение трансаминаз отмечено у 1 пациента, имевшего носительство вируса гепатита С. Повышение креатинкиназы более 3 верхних границ нормы зафиксировано у 2,2% [34]. В исследованиях SEACOAST не продемонстрировано значимого изменения глюкозы крови или гликированного гемоглобина, тогда как в OCEAN у 5,5% пациентов отмечалось повышение уровня глюкозы, вернувшееся к исходному значению к концу исследования.

В исследовании COMPELL (Combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone), изучавшем различные комбинации: аторвастатин/ниацин, розувастатин/ниацин, симвастатин/эзетимиб в сравнении с монотерапией розувастатином к 12 мес наблюдения во всех группах отмечалось небольшое увеличение уровня трансаминаз и креатинкиназы, но в пределах нормальных значений. Ни у одного из пациентов не было повышения креатинкиназы более 5 или 10 верхних границ нормы, и только у одного пациента, принимавшего розувастатин, отмечено повышение ферментов печени более 3 верхних границ нормы. Небольшое увеличение гликемии натощак наблюдалось на фоне комбинации ниацин/статин, но не было никаких изменений в уровне гликированного гемоглобина. Также в группе комбинированной терапии было незначительное увеличение уровня мочевой кислоты [35].

В индийском исследовании 104 больным с уровнем ХС ЛВП менее 35 мг/дл назначался ниацин 1,5 г/сут в дополнение к аторвастатину и 104 больных продолжали оставаться на монотерапии аторвастатином. Срок наблюдения составил 9,0±1,8 мес, средняя доза ниацина была 1,3 г/сут, доза аторвастатина – 13,2 мг/сут в группе комбинированного лечения и 15,9 мг/сут в группе монотерапии. Каких-либо серьезных побочных эффектов, миопатии не зарегистрировано ни в одной группе. Четыре пациента прекратили прием ниацина (2 из-за желудочно-кишечных симптомов и 2 в связи с ухудшением течения диабета). Приливы отмечали 3% больных, однако это не послужило поводом отказа от лечения [36].

Заключение

Таким образом, данные различных исследований с применением препаратов никотиновой кислоты демонстрируют ее положительное влияние на уровень всех показателей липидного спектра, включая трудно поддающиеся коррекции Лп(а) и ХС ЛВП, в результате чего в течение 12-24 мес замедляется прогрессирование атеросклероза в коронарных и сонных артериях, улучшается прогноз больных ИБС. Как монотерапия никотиновой кислотой, так и ее комбинация со статинами может быть признана эффективной и безопасной для лечения больных ИБС, особенно при наличии повышенного уровня Лп(а) и снижении концентрации ХС ЛВП.

Литература

1. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503-1516
2. The AIM-HIGH Investigators The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: Rationale and study design. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes. Am Heart J 2011;161:471-477.
3. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K. et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 2010;31(23):2844-2853.
4. Altschul R., Herman I.H. Influence of oxygen inhalation on cholesterol metabolism. Arch Biochem 1954; 51: 308–9.
5. Parsons W.B. Jr., Achor R.W., Berge K.G. et al. Changes in blood lipids following prolonged administration of large doses of nicotinic acid to persons with hypercholesterolemia. Proc Mayo Clin 1956;31(13): 377.
6. Parsons W.B., Flinn J.H. Reduction of serum cholesterol levels and beta-lipoprotecholesterol levels by nicotinic acid. Arch Intern Med 1959; 103: 783–90.
7. Kamanna V.S., Kashyap M.L. Mechanism of action of niacin. Am J Cardiol 2008;101(8A):20B-26B.
8. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. Arch Intern Med 2004; 164: 697-705.
9. Taubert K., Mosca L., Pasternak R.S. et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. Circulation 2006;113: 2363-2372.
10. Stamler J. The coronary drug project--findings with regard to estrogen, dextrothyroxine, clofibrate and niacin. Adv Exp Med Biol 1977;82:52-75.
11. Canner P.L., Berge K.G., Wenger N.K. et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1245-1255.
12. Blankenhorn D.H., Nessim S.A., Johnson R.L. et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. JAMA 1987;257:3233-40.
13. Azen S.P., Mack W.J., Cashin-Hemphill L. et al. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary. Events long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. Circulation 1996; 93:34-41.
14. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease, the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS). N Engl J Med 2001; 345: 1583–92.
15. Taylor A.J., Sullenberger L.E., Lee H.J. et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. Circulation 2004;110:3512-3517
16. Taylor A.J., Lee H.J., Sullenberger L.E. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. Curr Med Res Opin 2006;22:2243-2250.
17. Taylor A.J., Villines T.C., Stanek E.J. et al. Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima-Media Thickness. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6–HDL and LDL Treatment Strategies (ARBITER 6–HALTS). N Engl J Med 2009;361:2113-22.
18. Bruckert E., Labreuche J., Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis 2010;210(2):353-61.
19. Biasucci L.M. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. Circulation 2004;110:e560-e567.
20. Kuvin J.T., Dave D.M., Sliney K.A. et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein particle size, distribution, and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2006;98:743-5.
21. Kashyap M.L., McGovern M.E., Berra K. et al. Long-Term safety and efficacy of a once-daily Niacin/Lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. Am J Cardiol 2002; 89: 672-678.
22. Grundy S.M., Vega G.L., McGovern M.E. et al. Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin therapy for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of assessment of diabetes control and evaluation of efficacy of Niaspan trial. Arch Intern Med 2002; 162: 1568-1576.
23. Weiner M., Redisch W., Steele J.M. Occurrence of fibrinolytic activity following administration of nicotinic acid. Proc Soc Exp Biol Med 1958; 98: 755–757.
24. Brown S.L., Sobel B.E., Fujii S. Attenuation of the Synthesis of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 by Niacin. Circulation 1995;92:767-772.
25. Hamsten A., de Faire U., Walldius G. et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. Lancet 1987;2: 3–9.
26. Johansson J.O., Egberg N., Asplund-Carlson A. et al. Nicotinic acid treatment shifts the fibrinolytic balance favourably and decreases plasma fibrinogen in hypertriglyceridaemic men. J Cardiovasc Risk 1997;4:165–171.
27. Chesney C.M., Elam M.B., Herd J.A. et al. Effect of niacin, warfarin, and antioxidant therapy on coagulation parameters in patients with peripheral arterial disease in the Arterial Disease Multiple Intervention Trial (ADMIT). Am Heart J 2000;140: 631–6.
28. Oganov R.G., Kiseleva N.G., Aronov D.M. et al. The use of Enduracin--a prolonged-action form of nicotinic acid--in correcting atherogenic dyslipidemias. Kardiologiia 1993;33(10):54-9, 6. Russian (Оганов Р.Г., Киселева Н.Г., Аронов Д.М. и др. Применение эндурацина, пролонгированной формы никотиновой кислоты, в коррекции атерогенной дислипидемии. Кардиология 1993;10:54-59).
29. Cheng K., Wu T.J., Wu K.K. et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 supresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:6682-6687.
30. Cefali E.A., Simmons P.D., Stanek E.J. et al. Aspirin reduces cutaneous flushing after administration of an optimized extended-release niacin formulation. Int J Clin Pharmaloc Ther 2007;45:78-88.
31. National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika, 2009; 8(6) suppl 3: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009; 8(6) Приложение 3: 1-32).
32. Ballantyne C.M., Davidson M.H., McKenney J. et al. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non–HDL cholesterol: from the SEACOAST I study. Am J Cardiol 2008;101:1428–143.
33. Ballantyne C.M., Davidson M.H., McKenny J.M. et al. Comparison of the efficacy and safety of a combination tablet of niacin extended-release and simvastatin with simvastatin 80 mg monotherapy: the SEACOAST II (high-dose) study. J Clin Lipid 2008;2:79-90.
34. Karas R.H., Kashyap M.L., Knopp R.H. et al. Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended release andsimvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study. Am J Cardiovasc Drugs 2008;8(2):69-81.
35. McKenney J.M., Jones P.H., Bays H.E. et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). Atherosclerosis 2007; 192: 432-437.
36. Harikrishnan S., Rajeev E., Tharakan J.A. et al. Efficacy and safety of combination of extended release niacin and atorvastatin in patients with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Indian Heart J 2008;60(3): 215-222.

Поступила 26.04.2011
Принята в печать 17.05.2011